

**UNIVERSIDAD DE GRANADA  
FACULTAD DE FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**

**FARMACOEPIDEMIOLOGÍA  
DE LA DIABETES EN EXTREMADURA**

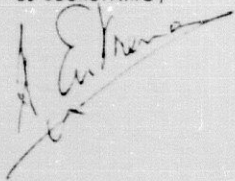
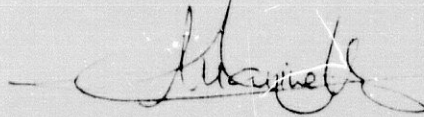
**JOSÉ ANTONIO DÍAZ DE LA CONCEPCIÓN  
GRANADA, JUNIO 1990**

Asignaturas o cursos monográficos del Doctorado	Matriculado en		Calificaciones en los exámenes		Observaciones
	Centro	Curso	Ordinarios	Extraordinarios	

Granada, 28 de mayo de 19 90

Conforme:  
EL SECRETARIO,

EL JEFE DEL NEGOCIADO,

## ACTA DEL GRADO DE DÓCTOR

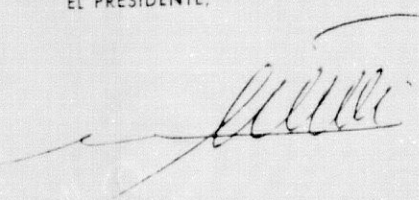
Reunido el Tribunal examinador, constituido por los Jueces que suscriben la presente acta, el aspirante leyó su Tesis doctoral, que había escrito libremente y que versaba acerca del siguiente tema:  
"FARMACOEPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES EN EXTREMADURA".

Terminada la lectura y contestadas por el alumno las objeciones formuladas por los señores Jueces del Tribunal, éste calificó dicho trabajo con la nota de Apto "cum laude".

Granada, 19 de Diciembre de 19 90

EL PRESIDENTE,

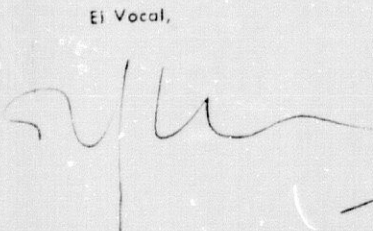
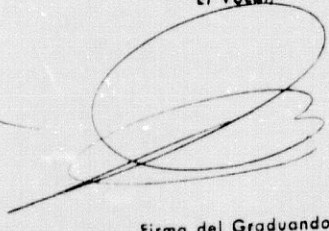
EL SECRETARIO DEL TRIBUNAL,




El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

Firma del Graduando,



# MINISTERIO DE EDUCACION Y CIENCIA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

Curso de 19 90 a 19 91

Folio

Núm.

Expediente académico, para la expedición del TITULO DE DOCTOR a favor de D. JOSE ANTONIO DIAZ DE LA CONCEPCION hijo de D. Eduardo y de D.ª Inocenta, que nació el día 10 de abril de 1952 en BADAJOZ provincia de IDEM BACHILLER por el Instituto de "ZURBARAN" de Badajoz con la calificación de Aprobado, expedido el Título por la Universidad de SEVILLA en 20 de junio de 1968

Hizo los estudios de la Licenciatura en la Universidad de Granada, efectuó el examen de Licenciatura, con la calificación de Sobresaliente el 3 de julio de 1985.

Expedido el TITULO DE LICENCIADO con fecha 10 de agosto de 1978

Tiene además aprobados en la Universidad de Granada los estudios del doctorado de la Facultad de Farmacia que se expresan:

Asignaturas o cursos monográficos del Doctorado	Matriculada en		Calificaciones en los exámenes		Observaciones
	Centro	Curso	Ordinarios	Extraordinarios	
"BEBIDAS ALCOHOLICAS: CONTROL ANALITICO"	Fac.Farm.	85-86	Sobresaliente		
"TOXICOLOGIA DE LOS ALIMENTOS NATURALES"	"	" "	Sobresaliente		
"ASPECTOS SANITARIOS DEL ESTUDIO DE LAS AGUAS"	"	" "	Sobresaliente		
"BASES FARMACOLOGICO-CLINICAS DE LA TERAPEUTICA"	Fac.Medic. U.Extremad.	84-85	Sobresaliente		
"BASES FARMACOLOGICO-CLINICAS DE LA TERAPEUTICA II"	"	85-86	Sobresaliente		

(Sigue a la vuelta)

ÍNDICE

## **I. INTRODUCCIÓN**

1. UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS	1
1.1. Definición	3
1.2. Tipos de estudios de utilización y sus usos	8
1.3. Factores y consecuencias de la utilización de medicamentos	12
1.3.1. Introducción de nuevos fármacos	13
1.3.2. Necesidades sanitarias. Regulación de fármacos y promoción	14
1.3.3. Factores demográficos y disponibilidad de los servicios de salud	15
1.3.4. Necesidades en expansión y juicio clínico	16
1.3.5. La prescripción de fármacos	17
1.4. Uso racional de medicamentos	19
1.5. Los primeros estudios de utilización	22
1.6. Formas de presentación de los datos de utilización	25
1.6.1. Clasificación de los medicamentos	25
1.6.2. Principios básicos para la clasificación de medicamentos según la ATC	27
1.6.3. Unidad de medida	30
1.6.4. Interpretación y limitaciones de la DDD	34
1.6.5. Principios para el establecimiento de las DDDs	35
1.6.6. Principios para expresar las DDDs	37
2. VARIACIONES INTERINDIVIDUALES EN LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA	40
2.1. Metabolismo de los fármacos	41
2.1.1. Esquema general del metabolismo de los fármacos	42
2.2. Sistema oxidativo	43
2.2.1. Reacciones oxidativas	46
2.3. Acetilación	47
2.4. Factores que influyen en el metabolismo de los fármacos	47
2.4.1. Factores ambientales	48
2.4.2. Factores genéticos	52
2.5. Enfermedad y fenotipo metabólico	53
2.5.1. Diabetes y metabolismo de los fármacos	53

60

## **II. OBJETIVOS**

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

1. UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS	61
1.1. Datos de la población	61
1.1.1. Por colectivos de asistencia sanitaria	64
1.2. Consumo de medicamentos	68
1.3. Clasificación de los medicamentos	68
1.4. Dosis diaria definida	69
1.5. Utilización relativa	73
2. HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN	74
3. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA DIABETES	76
4. FENOTIPO OXIDATIVO EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA	78
4.1. Población estudiada	78
4.2. Recogida de datos	80
4.2.1. Filiación	80
4.2.2. Antecedentes familiares y personales	80
4.2.3. Exploración física	81
4.2.4. Hábitos	81
4.3. Recogida de muestras	83
4.3.1. Almacenamiento y conservación de las muestras	84
4.3.2. Técnica analítica	84
4.3.3. Reactivos y materiales utilizados	86
4.3.4. Aparatos	87
4.3.5. Cálculo del índice metabólico	88
4.3.6. Tiempo de retención	89
4.3.7. Medida de los cromatogramas	90
4.3.8. Recta patrón	90
4.3.9. Cuantificación de orinas	91
4.3.10. Fármaco recuperado en orina	91
4.3.11. Índice metabólico	92
5. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	92

### **IV. RESULTADOS**

1. UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS	93
1.1. Insulinas	93
1.2. Antidiabéticos orales	99
1.2.1. Biguanidas	99
1.2.2. Sulfonilureas	105
2. HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN	115
3. FENOTIPO METABÓLICO DE DEBRISOQUINA	124
3.1. Población sana	124
3.2. Población diabética	126
3.2.1. Población diabética general	126
3.2.2. Distribución según el tipo de diabetes	128

3.2.3. Distribución según el tipo de tratamiento	130
3.3. Comparación del metabolismo de la debrisoquina entre la población sana y la población diabética	133

#### **IV. DISCUSIÓN**

1. UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS	134
1.1. Metodología empleada	134
1.1.1. Clasificación de los medicamentos	134
1.1.2. Unidad de medida	134
1.2. Discusión de los resultados	136
1.2.1. Utilización de insulinas	137
1.2.2. Utilización de antidiabéticos orales	145
1.2.3. Utilización de fármacos antidiabéticos	156
2. HÁBITOS TERAPÉUTICOS	160
3. FENOTIPO METABÓLICO DE DEBRISOQUINA	165
3.1. Características de la población diabética	165
3.2. Estudio del fenotipo de debrisoquina de la población diabética	166
3.2.1. Población diabética general	168
3.2.2. Influencia del tipo de diabetes	169
3.2.3. Influencia de la insulina	170
3.2.4. Influencia de las sulfonilureas	170
3.2.5. Influencia de la dieta	173

#### **VI. CONCLUSIONES** 174

#### **VII. BIBLIOGRAFÍA** 176

#### **VIII. ABREVIATURAS** 190

INTRODUCCIÓN



## 1. UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

En los últimos 60 años se ha producido un notable incremento en el uso de medicamentos en la práctica sanitaria, así mismo estamos asistiendo a un rápido y continuo desarrollo de la investigación farmacéutica, y han sido y son incluidos gran cantidad de fármacos de nuevo diseño en nuestro arsenal terapéutico. De hecho, los medicamentos se han convertido en algo familiar y cotidiano, tal es así, que es sumamente difícil, por no decir imposible, sobre todo a nivel ambulatorio, salir de una consulta médica sin alguna receta prescribiendo algún medicamento. En este sentido, y posiblemente a excepción hecha de las pruebas de laboratorio, son los medicamentos la herramienta sanitaria más utilizada; por lo que se corre el riesgo de que sean usados de forma incorrecta: en exceso, demasiado poco, como placebo (medicamentos de complacencia), para ahorrar tiempo, etc.

Teniendo en cuenta, además, que el hecho de que cada día contemos con medicamentos cada vez más específicos y potentes, capaces de modificar delicadas funciones fisiológicas o/y bioquímicas, conlleva que posean más posibilidades de producir problemas de tipo yatrogénico. Si a todo lo anterior le sumamos una no muy adecuada formación farmacológica de médicos y farmacéuticos por un lado, y la más absoluta ignorancia, cuando no deformación, en materia de medicamentos, por parte de los usuarios, además de la presión publicitaria y de "marketing" por parte de los laboratorios

farmacéuticos en el sentido consumista, y de la presión de las autoridades sanitarias en el sentido del ahorro economicista, no cabe ninguna duda de que la terapéutica farmacológica se haya convertido en un tema de provocación y discusión permanentes, en el que los profesionales sanitarios nos encontramos en una muy incómoda posición.

El estudio del uso de los medicamentos tiene como objetivo básico conocer su interacción con el proceso global de la asistencia sanitaria, en el que las enfermedades son diagnosticadas, seleccionadas para ser tratadas y modificadas en su "curso natural". Así, los medicamentos forman parte del modo como, culturalmente, la salud es asumida en una sociedad. En consecuencia, los fármacos no sólo deben ser definidos como herramientas terapéuticas, sino como puntos de encuentro en los que coinciden los diversos factores y actores que conducen a su uso o a su evitación (Tognoni y Laporte, 1983).

Comparados con la mayoría de las técnicas sanitarias, los medicamentos se han convertido sin duda en objetos de una "vigilancia especial". Los programas de evaluación han sido diseñados para ser aplicados a la valoración de los tratamientos farmacológicos: valoración de la eficacia, de la relación beneficio/riesgo, y de las relaciones coste/beneficio, y la auditoría de la práctica sanitaria (Tognoni y Laporte, 1983).

### 1.1. DEFINICIÓN

El término "utilización de medicamentos" fué formalmente definido en 1.977 en un informe técnico de la Organización Mundial de la Salud (OMS), como: "la comercialización, distribución, prescripción y uso de fármacos en una sociedad, con especial énfasis sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes" (Report of a WHO Expert Committee, 1977).

Esta definición cubre probablemente, si no todos, sí la mayoría de los aspectos de la farmacoepidemiología , incluyendo proposiciones metodológicas, así como evaluaciones tanto descriptivas como analíticas. Sin embargo sería deseable que incluyera también aspectos sobre el "desarrollo de nuevos fármacos", lo que incluiría a las prioridades en la investigación de determinados tipos de fármacos. Por consiguiente, junto con la falsa idea de que la farmacología clínica es una disciplina a la que sólo le interesa la farmacocinética y la monitorización de niveles plasmáticos, igualmente habría que desechar el concepto de que la investigación en utilización de fármacos es sinónimo de estadísticas de consumo. De todas formas es evidente que tanto los datos de consumo como los de prescripción de fármacos pueden ser, y de hecho lo son, usados como una herramienta capaz de hacer más comprensiva la investigación y la evaluación de medicamentos, incluyendo algunos elementos sobre la información y regulación de fármacos. (Lunde y col., 1987).

La definición de la OMS difiere de la más reducida que aparece en la literatura USA, que define a la utilización de medicamentos como : "la prescripción, dispensación y toma de medicamentos" (Brodie, 1970; Conley, 1976). En ambas definiciones se reconoce explícita o implícitamente la influencia de factores no farmacológicos (socioantropológicos, medioambientales y económicos) en la utilización de fármacos. Estos procesos de utilización de fármacos se centran en los pasos envueltos en la prescripción, dispensación, administración y toma de la medicación. De todas formas la amplia definición de la OMS va más allá del procedimiento o aspecto "farmacocinético", teniendo en cuenta también las consecuencias o "farmacodinamia" del citado proceso (Baksaas y Lunde, 1981).

Hasta ahora los estudios de utilización de fármacos y los estudios de las consecuencias tanto beneficiosas como adversas de dicha utilización, han seguido líneas paralelas. Sin embargo, actualmente se tiende a que estos estudios se interrelacionen entre sí, dada su complementaridad para constituir un único proceso (Tognoni, 1983; Tognoni y Laporte, 1983).

Como dicen Lunde y Baksaas (1988), los objetivos generales de los estudios de utilización de medicamentos incluyen: la identificación y definición del problema, análisis en relación con la importancia, causas y consecuencias; establecimiento de una base valorada para tomar las decisiones sobre la solución del problema; evaluación de los

efectos de la acción que se ha tomado. Estos objetivos están relacionados con los problemas y decisiones tomadas en la cadena salud-medicamentos. Los enfoques pueden variar de acuerdo con los objetivos y necesidades de los usuarios. Estarán pues incluidas las autoridades sanitarias, la industria farmacéutica, los profesionales sanitarios y académicos, los investigadores sociales y los economistas, así como los medios de difusión y los consumidores.

Es evidente que los estudios de utilización de medicamentos traen a colación la necesidad de una evaluación más cualitativa, que fácilmente se puede confundir con la farmacovigilancia, entendida ésta como " la identificación y la valoración de los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos" (Tognoni y Laporte, 1983). Como podemos observar, tanto la utilización de fármacos como la farmacovigilancia, son dos facetas complementarias de una actividad general, cuyo objeto es la vigilancia de la vida de un medicamento en una comunidad, que se describe mediante técnicas adecuadas, estandarizadas y comparables. A veces en los estudios de utilización se recogen datos sobre efectos relacionados con el uso de medicamentos, que a su vez generan una información que describe formas de uso, que a veces resulta vital para comprender e interpretar los datos que se obtienen referentes a los efectos farmacológicos.

Dentro de los estudios de utilización de medicamentos podemos tener diversos objetivos dependiendo de la información que queramos obtener. Así si estudiamos la oferta

de medicamentos, las fuentes a las que recurriremos serán los registros nacionales, catálogos o vademeca oficiales, y los elaborados por la industria farmacéutica, y obtendremos principalmente información sobre la calidad de la oferta de medicamentos, y sobre la calidad de la información manejada.

Si deseamos realizar estudios cuantitativos de consumo, las fuentes de información serán las cifras de ventas obtenidas por empresas privadas especializadas, cifras de dispensaciones realizadas y/o cifras de prescripciones. El análisis de estas cifras nos aclarará principalmente: tendencias comparadas de consumo de diversos productos, motivaciones de los médicos para la prescripción, y comparaciones del uso de una región geográfica a otra o de un periodo de tiempo a otro.

Si estudiamos la calidad del consumo, tendremos que recurrir a realizar muestras de los medicamentos más recetados o más dispensados con o sin receta, obteniendo así información acerca de la calidad de los medicamentos más utilizados, y una caracterización de la utilidad potencial de los medicamentos en el sistema sanitario.

Podemos estudiar también los hábitos de prescripción a partir de muestras de prescripciones en la comunidad y/o en hospitales, y de historias clínicas, obteniendo principalmente información sobre la prevalencia de la prescripción, y sobre la relación entre indicación y prescripción.

Mediante los estudios de cumplimiento de la prescripción, obtendremos principalmente información sobre la prescripción comparada con el uso real, factores correctores y de confusión en el establecimiento de relaciones beneficio/riesgo.

grado de información del paciente sobre su enfermedad y sobre los efectos de la medicación, en general, indicadores de la calidad de la relación personal sanitario/paciente; en este caso las fuentes para conseguirlo serán: técnicas indirectas (curso clínico, detección de marcadores fisiológicos, entrevistas, control de la repetición de prescripciones, recuentos de comprimidos, monitorización de la medicación, entre otras) y técnicas directas (determinación del fármaco, un metabolito o un marcador en líquidos orgánicos).

De la vigilancia orientada a problemas específicos podemos obtener una descripción detallada de los criterios de utilización de fármacos y de técnicas terapéuticas. Para obtener dicha información deberemos recurrir a las historias clínicas, pacientes/problema y/o tratamiento/problema (Tognoni y Laporte, 1983).

En el trabajo que aquí presentamos, hemos incidido en la mayoría de los aspectos aquí enumerados, con especial énfasis en los estudios cuantitativos de consumo, estudios de hábitos de prescripción y de vigilancia orientada a problemas específicos. En este sentido, nos ha parecido de interés, el investigar la posible existencia, o no, de polimorfismo genético en el caso de los fármacos antidiabéticos, lo que nos ayudaría a explicar, entre otras, las diferencias de posología y de respuesta farmacológica a estos fármacos.

## **1.2. TIPOS DE ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN Y SUS USOS.**

Los estudios de utilización de medicamentos pueden ser cuantitativos o cualitativos. En principio, el objetivo del estudio es cuantificar el estado presente, las tendencias evolutivas, y la variación con el tiempo del uso de fármacos a varios niveles del sistema de salud, o sea, a nivel nacional, regional, local o institucional. Usualmente la compilación de estadísticas de medicamentos o de datos de la utilización de los mismos, puede ser usada para estimar su utilización en poblaciones por edad, sexo, clase social, morbilidad, y otras características, así como para identificar áreas de posible hipo o hiperutilización. También pueden ser usados, los datos de utilización, como denominador para calcular índices de reacciones adversas; para monitorizar la utilización de grupos de medicamentos específicos en que los problemas particulares pueden ser anticipados (analgésicos narcóticos, hipnóticos, sedantes y otros psicótropos); para monitorizar los efectos de actividades de regulación e información sobre fármacos, como marcadores de estimaciones a "grosso modo" de la prevalencia de enfermedades (utilización de digitálicos para la insuficiencia cardíaca congestiva, antiparkinsonianos en la enfermedad de Parkinson); para saber el número de personas expuestas a un medicamento, para planificar la importación, producción y distribución de fármacos y, por supuesto, para estimar el gasto en medicamentos (Lunde y col., 1987; Stolley, 1975).



De otro lado, están los estudios cualitativos que evalúan la conveniencia de la utilización de fármacos, normalmente enlazando los datos de dispensación o de prescripción con las razones por las que el medicamento fue prescrito. La diferencia esencial entre los estudios cuantitativos y cualitativos, es que estos últimos incluyen el concepto de conveniencia (Stolar, 1978). Así son creados criterios explícitos "a priori", para ser comparados a los aspectos de calidad, necesidad y conveniencia de la utilización de fármacos.

Los criterios de la utilización de los medicamentos pueden estar basados, tanto en parámetros como en indicaciones para el uso, dosis diaria y duración de la terapia. Otro criterio para una posible mala utilización, incluye el fallo al no seleccionar un medicamento más efectivo o menos peligroso si está disponible, el uso de medicamentos compuestos cuando uno solo de sus principios activos está justificado, o el uso de un medicamento muy costoso, cuando uno equivalente de menor costo está disponible (Lee, 1980).

Este tipo de estudios se han realizado predominantemente en USA tanto a nivel regional como institucional, y son conocidos como "Drug utilization review" o "Drug utilization review studies". Así, existen gran cantidad de estudios documentando el alcance de prescripciones inadecuadas, en particular de antibióticos, y de las consecuencias adversas, tanto clínicas, como ecológicas y económicas (Scheckler, 1970; Roberts y Visconti, 1972; Gibbs y col., 1973; Kunin y col., 1973; Pierpaoli y col., 1976; Castle y col., 1977; Perry y Guyatt, 1977; Counts, 1977; Achong y col., 1977; Maki y

Schuna, 1978; Shapiro y col., 1979a; Shapiro y col., 1979b; Townsend y col., 1979; Schollenberg y Albritton, 1980; Naqvi y col., 1980).

En España se ha realizado un estudio que evalúa la conveniencia de utilización de fármacos sobre la base de la eficacia clínica de la mayoría de los medicamentos de mayor consumo. Este estudio reveló una sorprendente proporción de medicamentos de dudoso, nulo o inaceptable valor intrínseco, entre los 400 medicamentos de mayor consumo, aunque una tendencia hacia un consumo más racional se reflejaba en el consumo de medicamentos de "elevado valor intrínseco" (Laporte y col., 1983).

Las revisiones de utilización de medicamentos, no son intervenciones, sino más bien actividades dirigidas a la cuantificación y detección del problema. Habría, por lo tanto, que distinguirlos de los programas de revisión de utilización de medicamentos. Los estudios de revisión son usualmente proyectos que estudian la utilización de fármacos en un cierto periodo de tiempo, pero que no se llevan a cabo rutinariamente, ni con continuidad, por lo que solo nos suministran un mínimo "feedback" del proceso, y lo que es más importante, no incluyen ninguna medida complementaria para comprobar si han ocurrido cambios en la farmacoterapia. Un programa de revisión de la utilización es una intervención en la forma de un sistema autorizado, estructurado y con continuidad, para mejorar la calidad de la utilización en una determinada institución sanitaria. La calidad de la prescripción es evaluada utilizando estándares predeterminados para iniciar intervenciones administrativas o

educacionales, tendentes a modificar las pautas del uso de medicamentos que no están de acuerdo con los mencionados estándares. La medida de la efectividad de estas intervenciones es una parte integral del programa. (Stolar, 1978; Rucker, 1985). En USA los programas de revisión son partes integrantes de las actividades de "seguro" requeridas por las regulaciones "Medicaid-Medicare" (Stolar, 1978; Kirking, 1986).

En Europa, estos programas, han tomado la forma de estudios periódicos de utilización, como elementos de una "Auditoria Terapéutica" llevada a cabo a varios niveles (paciente, prescriptor, dispensador, hospital, comarca, provincia, municipio, país y grupo de países), evaluando no sólo las consecuencias clínicas de la utilización de medicamentos, sino también las consecuencias sociales y económicas. Todo ello seguido de lo necesario y apropiado para llevar a cabo cambios en la práctica terapéutica (Crooks, 1978; Bergman y col., 1979; Sjöqvist y Agenas, 1984; Baksaas y Lunde, 1986; Sjöqvist y Boethius, 1986; Westerholm, 1986). La Auditoria terapéutica se realiza conforme a una escala epidemiológica, y las intervenciones son dirigidas por consiguiente, a la población general o a subgrupos. Hasta ahora esta experiencia ha sido limitada a un pequeño grupo de países y de centros de investigación, particularmente en los países nórdicos.

### **1.3. FACTORES Y CONSECUENCIAS DE LA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS**

Son necesarios varios y diversos planteamientos para identificar y analizar los problemas relacionados con las causas y las consecuencias en los estudios sobre utilización de medicamentos. La complejidad es bastante notable si observamos separadamente los factores causales, que comprenderían, entre otros, los siguientes: prioridades y logros técnicos y científicos, demandas y necesidades sanitarias (morbilidad, expectativa de vida), estructura y organización de los servicios de salud, situación económica en general (incluyendo la seguridad social y sistemas de reembolso), regulaciones sobre fármacos (de acuerdo a la política nacional, comités locales etc), promoción por la industria farmacéutica (incluyendo el desarrollo y la promoción de fármacos), los informes de "fuentes independientes", las preferencias de los profesionales y del público, características sociodemográficas, geográficas y culturales, y por último, y no por ello menos importante, las orientaciones de la prensa y demás medios de difusión (Sakshaug y col., 1983).

Las consecuencias serían tanto sanitarias como sociales y económicas. Respecto a las consecuencias sanitarias, habría tanto beneficios como la eficacia en la curación, alivio y/o prevención de las enfermedades y síntomas, así como riesgos tales como las reacciones adversas, a corto o largo plazo, factores de riesgo especiales (genéticos, medio ambientales, edad, sexo, embarazo, etc). Así como la medida en que se reducen los

beneficios y se incrementan los riesgos, como consecuencia de una prescripción inadecuada (indicación, elección, dosis, duración) y/o uso inadecuado (cumplimiento). Entre las consecuencias sociales destaca la dependencia/abuso ("sociedad drogada"), el mal uso (no cumplimiento, fármacos no justificados para ese objetivo) y la discriminación e injusticia (no disponibilidad de fármacos importantes por motivos económicos). Las consecuencias económicas serían el precio y coste de los fármacos, la economía de la salud y economía/recursos naturales (competencia, créditos, poder personal) (Lunde, 1984).

### 1.3.1. INTRODUCCIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS:

El mercado farmacéutico es dinámico sujeto a continuos y, a veces, rápidos cambios. Estos cambios reflejan frecuentemente el fenómeno siguiente:

- Son introducidos continuamente nuevos fármacos o productos.
- Los nuevos fármacos tienen dos características: son mejores supuestamente, y normalmente suelen ser más caros que los preexistentes.
- El consumo de la mayoría de estos nuevos fármacos posee una tendencia tiempo-dependiente característica: un rápido incremento, seguido de un aplanamiento.
- En general reemplazan a los fármacos preexistentes.

### 1.3.2. NECESIDADES SANITARIAS, REGULACIÓN DE FÁRMACOS Y PROMOCIÓN

Cuando se introduce un nuevo fármaco, se produce un obvio conflicto de intereses, por un lado los intereses sanitarios y por el otro lado los intereses económicos. De una parte, el paciente y el servicio de salud no deben ser privados de los posibles primeros beneficios de los avances farmacológicos. Tal privación podría ser consecuencia de una demora en la introducción de un determinado fármaco en el mercado. Sin embargo, este punto es fácilmente sobrevalorado tanto por los fabricantes como por los profesionales entusiastas. Por otra parte, tanto la seguridad de los pacientes como los intereses a largo plazo de la industria farmacéutica están, generalmente, mejor servidos cuando una minuciosa y concienzuda documentación sobre seguridad y eficacia del nuevo fármaco, precede a su lanzamiento para uso general. Hasta ahora ignoramos que haya evidencias documentadas de que la privación de avances reales en el campo de los fármacos, haya sido en general perjudicial para los pacientes en el mundo desarrollado, a pesar de lo declarado normalmente (Wardell, 1978). Sin embargo, esto supone un equilibrio muy delicado, las actitudes restrictivas reflejan una preocupación excesiva, originada por los efectos catastróficos de fármacos como la talidomida, clioquinol, practolol (Colombo y col., 1977; Soda, 1980), y más recientemente, el benoxaprofeno (Editorial, 1983). La mayoría de las veces nuestra preocupación debería estar dirigida a la forma

en que los fármacos son usados y dejados de usar actualmente (Sjöqvist, 1975).

Los esfuerzos promocionales de medicamentos, especialmente de los realizados por la industria farmacéutica internacional, son extremadamente fuertes y eficaces. Los vendedores de la industria farmacéutica parecen jugar un sobrevalorado papel organizando reuniones, simposia (incluyendo "winning and dining") y ensayos de "marketing".

### 1.3.3. FACTORES DEMOGRÁFICOS Y DISPONIBILIDAD DE LOS SERVICIOS DE SALUD

La densidad de población y el incremento de la edad media de la población son factores, probablemente importantes. En Extremadura la densidad de población es, en conjunto, muy baja, pero muestra variaciones extremas entre comarcas. Esto da como resultado diferencias en los servicios de salud ofrecidos a nuestra población, en términos de largas distancias, y relativamente pocos especialistas. Obviamente, la promoción de medicamentos, que incluyen nuevas pautas de tratamiento farmacológico, está intensivamente enfocada en las áreas más densamente pobladas, donde más profesionales hay disponibles. La industria farmacéutica es muy probable que posea gran cantidad de información en este sentido, lo que ilustraría la importancia de este factor.

La tercera edad (pensionistas), consume más de la mitad de los medicamentos en nuestro país. Así en 1987 el 21,66% del total de la población protegida por la Seguridad Social correspondía a pensionistas; y acaparaban el 54,37% del número de recetas dispensadas, el 57,70% del importe a PVP, y el 66,40% del gasto por la Prestación Farmacéutica de la Seguridad Social (Díaz de Torres y col., 1988), luego el aumento porcentual del número de personas en esta situación supone un aumento significativo en el consumo total de fármacos.

#### 1.3.4. NECESIDADES EN EXPANSIÓN Y JUICIO CLÍNICO

Hay una compleja relación entre patrones de morbilidad y utilización de medicamentos. Esto no es sólo atribuible a los tipos de enfermedades poco definidas, en los que el juicio clínico y los deseos del paciente, probablemente, jueguen papeles muy importantes. Tales factores son asimismo importantes para las enfermedades comunes tales como la diabetes o la hipertensión (Baksaas, 1980; Bergman y col., 1979; Lunde y Levy, 1978). En los últimos tiempos la terapéutica farmacológica ha sido objeto de grandes cambios tanto cualitativos como cuantitativos. Este avance da lugar al suministro de mejores medicamentos, y a la identificación de nuevos grupos de pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento farmacológico a largo plazo.

En general, un mejor uso de los medicamentos existentes (evolución terapéutica), debe ser al menos tan



importante como el desarrollo de nuevos medicamentos (revolución terapéutica).

### 1.3.5. LA PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS

Las decisiones, consideraciones y acciones que deben efectuarse en relación con la prescripción de los fármacos modernos deberían comprender los mismos principios analíticos que el diagnóstico diferencial más sofisticado (Binns, 1975; Smithells, 1975). Para decidir si se prescribe o no un medicamento deberíamos al menos tener un diagnóstico seguro, o bien como mínimo un diagnóstico probable; saber el pronóstico de la enfermedad que aqueja al paciente, y tener conocimiento de la fisiopatología e historia natural de la misma. Una vez conocido esto nos deberíamos preguntar si ese mal requiere o no tratamiento, y caso de que lo requiriese, si éste ha de ser farmacológico, no farmacológico o ambos. Si es necesario dar un fármaco nos debemos preguntar: ¿Cuál es el beneficio previsto? ¿Qué daño puede producir? o ¿Qué daño puede resultar de no administrar el fármaco?. Respecto al fármaco, habría que: elegir el fármaco, preparado y vía de administración, dosis y pauta adecuadas (factores dependientes del enfermo), así como la duración del tratamiento (factor que depende de la naturaleza de la enfermedad). También habrá que considerar la compatibilidad entre fármaco y paciente (efectos adversos), la compatibilidad entre fármacos (interacciones) y según esto, revisar la decisión anterior respecto al fármaco. Sólo después de esto

emprenderíamos la acción, que sería la de escribir la prescripción (legible), instruir al paciente sobre el objetivo terapéutico, y sobre el hecho de que esperamos que el beneficio potencial sea superior al riesgo de efectos indeseables que le pueda producir el fármaco(s), advertirle que nos debe notificar cualquier efecto indeseable y qué debe hacer si esto sucede. Asimismo decirle como debe tomar el fármaco. Por último no debemos olvidar el control de los síntomas, la titulación de la dosis si lo vemos necesario, y la comprobación del cumplimiento de la prescripción (Sjöqvist, 1987). Además, generalmente la prescripción se realiza con prisas en el último momento de la visita médica, o en un momento tan atareado como el de dar el alta hospitalaria, y falta tiempo para informar al paciente sobre los objetivos terapéuticos o dar las instrucciones adecuadas sobre el uso de los medicamentos prescritos (Kellaway y McCrae, 1975, 1979).

Las causas de los tratamientos innecesarios, inadecuados o ineficaces serían, entre otras: la falta de tiempo o de medios para la realización de un diagnóstico correcto, la ignorancia de la causa y de la historia natural de la enfermedad, las insuficiencias de la enseñanza de la farmacología clínica y de la preparación para la evaluación de fármacos, la ineficacia de los consejos oficiales sobre el uso de los fármacos en relación con los dados por la industria farmacéutica, y, las presiones ejercidas por los pacientes y por los demás colegas. Muchos pacientes esperan un remedio para cualquier síntoma, y es nuestra obligación explicarles que para las enfermedades autolimitadas o los síntomas menores de naturaleza desconocida no son necesarios

los fármacos. Es una pena que en estas situaciones muchas prescripciones parezcan más bien reflejos condicionados. Y es todavía penoso constatar que muchos fármacos se utilizan de manera estereotipada, con pautas de administración fijas, a dosis a menudo demasiado bajas, teniendo muy poco en cuenta los principios básicos de la farmacocinética y de las respuestas a los fármacos (Boethius y Sjöqvist, 1978).

#### **1.4. USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS**

Los estudios sobre utilización de medicamentos pueden ser útiles para la discusión de estrategias en una aproximación gradual a un uso más racional de los medicamentos. Esta aproximación, tanto a nivel internacional como nacional o regional, debería incluir siempre las tres etapas siguientes:

Etapa 1 : Análisis de la situación actual

Etapa 2 : Discusión, estrategias

Etapa 3 : Ejecución, evaluación, "feedback".

La primera etapa incluye la documentación del acontecimiento y de la situación actual. Las estadísticas sobre utilización de medicamentos nos proveen de valiosa información en esta fase. La segunda etapa incluye una discusión sobre la situación actual basada en criterios farmacológicos, alternativas al tratamiento medicamentoso, terapia tradicional, consideraciones de costo, etc., y la forma de influir sobre la práctica terapéutica, tales como medidas informativas y reguladoras. La tercera etapa

incluye la ejecución de las medidas, evaluación de los efectos y el "feedback" de información. (Agenas y Andrew, 1986).

Al objeto de conseguir un uso más racional de los medicamentos, deberíamos hacernos las siguientes preguntas: ¿Qué fármacos son prescritos?, ¿Quién prescribe esos fármacos?, ¿Para quién son prescritos?, ¿Por qué razones son prescritos?, ¿Toman correctamente los fármacos los pacientes?, ¿Qué efecto tiene ese fármaco?, ¿Supone beneficio para el paciente?, ¿Qué reacciones adversas tiene y con qué frecuencia se dan?, ¿Qué relación beneficio/riesgo posee?, ¿Qué relación coste/beneficio tiene?. Con los estudios de utilización de medicamentos se intenta responder a estas preguntas por un lado y por otro a resolver las posibles alternativas que nos podamos encontrar.

Es una ambición razonable, pero ingénuo, la de intentar definir o designar una política de medicamentos que nos conduzca a la óptima utilización de los mismos. Esta idea puede suscitar muchas preguntas, pero la que parece ser previa es la siguiente: ¿Hay un óptimo?. Para algunos pacientes, y para ciertas enfermedades hay una base bien definida para la terapéutica farmacológica. Son ejemplos típicos de ello, la vitamina B<sub>12</sub> en la anemia perniciosa, y la insulina en la diabetes tipo I. Pero, en general, esto no sucede así y la decisión terapéutica está a menudo envuelta por un difícil equilibrio entre beneficios e inconvenientes. La hipertensión moderada es un ejemplo de ello. La terapéutica farmacológica parece ofrecer unos beneficios estadísticamente significativos, pero de pequeña magnitud, por lo que habrá que tratar un gran número de pacientes para obtener los beneficios antes mencionados.

Es difícil responder a la pregunta ¿tratar o no tratar?. Hay una extensa zona fronteriza de duda y opinión entre el sí y el no. Esta zona se extiende a numerosos grupos de personas con síntomas y/o riesgos moderados, convirtiéndose en candidatos para la farmacoterapia. Los avances científicos amplían la zona fronteriza y hacen más difícil la respuesta a la pregunta del uso óptimo de medicamentos. En la zona fronteriza existen tanto beneficios como efectos adversos potenciales, así como o grandes costos o grandes ahorros. Es importante tener en cuenta y recordar esta gran porción de duda en la farmacoterapia. Esta duda o incertidumbre puede agrandar bastante las diferencias en utilización de medicamentos.

Algunas diferencias observadas en el uso de fármacos, pueden ser explicadas parcialmente por diferencias conocidas en la población (estructura de edad, morbilidad etc.), pero una considerable parte de estas diferencias de uso acaban como "inexplicables" en los análisis de regresión (Haugen, 1978). Lo mismo sucede para otro tipo de diferencias, tales como las de procedimientos quirúrgicos (Hovind y Forsén, 1983), duración de la estancia en los hospitales (Forsén, 1981) y de las admisiones en hospitales (Rokkones y Forsén, 1982). Estos restos inexplicados son probablemente debidos a diferencias individuales entre médicos e instituciones sanitarias. De todas formas pensamos que también juegan un papel importante las diferencias en las "demandas de los pacientes" y en los diferentes hábitos terapéuticos.

### 1.5. LOS PRIMEROS ESTUDIOS

Speirs (1962) intentó identificar si las madres de los niños que habían nacido con deformidades en las extremidades, en Stirlingshire (Escocia), habían tomado talidomida durante el embarazo. Este autor encontró que las declaraciones hechas, tanto por las madres, que decían no haber tomado talidomida, como las realizadas por los médicos de familia que negaban haberla prescrito a esas mujeres, no eran creíbles. Así que encaminó su búsqueda hacia las recetas prescritas por los médicos de ese área de Escocia durante el tiempo de sospecha, encontrándose que efectivamente, les había sido prescrita la talidomida a la mayoría de las madres en cuestión. Smithells (1962) encontró en una investigación similar en Liverpool, que la memoria de los pacientes y de los médicos era de poco fiar.

La recogida de datos sobre el tipo y la frecuencia de las malformaciones, y su relación con los datos de ventas de la talidomida, demostraron de forma convincente que tanto la aparición como la desaparición de esta rara anomalía, coincidieron con la introducción, y la posterior retirada de la talidomida del mercado farmacéutico (Sjostrom y Nilsson, 1972).

En el año, 1962, y en Irlanda del Norte fueron examinadas las prescripciones de cloranfenicol. Se encontró que durante el mes de diciembre de ese año, se prescribieron 10.600 g de cloranfenicol para una población de 1,4 millones de habitantes. De los 736 médicos generales de Irlanda del Norte, 263 habían prescrito cloranfenicol durante ese mes. La mayoría

de ellos habían realizado de 1 a 4 prescripciones en el mes, pero había un grupo de 30 generalistas que era responsable de la prescripción de la cuarta parte de todo el cloranfenicol prescrito durante el citado mes, existiendo muchas prescripciones en forma de jarabe, lo que les llevó a pensar que iban destinadas a niños, probablemente con padecimiento de tosferina. Estos hallazgos fueron completamente inesperados. Comunicaciones de casos con anemia aplásica causadas por el cloranfenicol, han recibido amplia publicidad desde 1952, habiéndose asumido que el uso de este fármaco fué excesivo. En febrero de 1964, se volvió a estudiar de nuevo la prescripción de cloranfenicol, y los resultados fueron similares; una gran proporción de las prescripciones las realizaron un pequeño grupo de médicos, que a su vez lo prescribían en grandes dosis, constatándose que eran los mismos que más lo habían prescrito en diciembre de 1962, y que todavía lo seguían prescribiendo, en dosis "generosas", en febrero de 1964. (Wade, 1966). Cuando este trabajo fué publicado, fué responsable, en parte, de la emisión por el "Committee on Safety of Drugs" del Reino Unido, de una de sus primeras notificaciones de alerta a los médicos, atrayendo su atención sobre el riesgo de anemia aplásica asociado con el consumo de cloranfenicol. En 1966, y en Irlanda del Norte se introdujo un sistema informático para pagar a los farmacéuticos los medicamentos dispensados a sus pacientes. Este hecho permitió emprender unas investigaciones más amplias. Fué posible controlar la prescripción de cloranfenicol mes a mes y verificar como había influido sobre la prescripción la notificación

de alerta emitida por el "Committee on Safety of Drugs" en febrero de 1967. Como se conocía el número de pacientes que correspondía a cada médico, se pudieron confrontar las prescripciones con el número de pacientes inscritos en el cupo de cada médico, todos los meses, y posteriormente se emprendieron una serie de trabajos que permitieron el estudio epidemiológico de utilización de fármacos en la provincia. Se constató que la prescripción de insulina era notablemente uniforme en toda la provincia, pero la prescripción de antidiabéticos orales mostraba unas diferencias muy notables. Estas diferencias podían ser debidas a la calidad de las recomendaciones dietéticas dadas en los dispensarios antidiabéticos (Wade y col., 1973).

Bajo los auspicios de la OMS, se realizó el primer estudio internacional sobre la utilización de medicamentos por Engel y Siderius (1968), que visitaron seis países europeos entre 1966 y 1967. Sobre la base de sus hallazgos, la Oficina Regional para Europa de la OMS, reunió a principios de 1966 en Oslo a personas interesadas en éste y otros problemas similares. Esta reunión marcó una etapa crucial en el desarrollo de los trabajos en este campo, y condujo a la formación de un grupo de investigación con miembros de Irlanda del Norte, Noruega y Suecia. Este grupo que hoy tiene el nombre de "WHO Drug Utilization Research Group" (DURG), ha crecido y ahora está compuesto también por Dinamarca, Finlandia, Islandia, Holanda y Checoslovaquia. Con la ayuda de la OMS, este grupo se reúne anualmente para estudiar los problemas que les afectan o les preocupan colectivamente. (Wade, 1979).



## **1.6. FORMAS DE PRESENTACIÓN DE LOS DATOS DE UTILIZACIÓN**

Los informes y estudios de utilización de medicamentos se han llevado a cabo durante mucho tiempo, pero debido a la falta de estandarización de la metodología ha sido complicado, y a veces imposible, comparar los resultados obtenidos. Al objeto de incrementar la relevancia de los estudios individuales, y de proporcionar mejores posibilidades de experiencias compartidas y así hacer comparaciones, la OMS a través de su Grupo de Investigación en Utilización de Medicamentos (DURG), ha recomendado que sea usada una misma metodología, en los estudios nacionales e internacionales.

### **1.6.1. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS**

No todo sistema de clasificación de medicamentos es ideal desde un punto de vista complejo (epidemiológico, clínico, farmacológico, farmacéutico o químico). Un mismo medicamento puede ser usado para varios propósitos clínicos, y, a su vez, los medicamentos de estructuras químicas completamente diferentes pueden ser usados para la misma enfermedad o síntoma. Es necesario, por tanto, llegar a soluciones pragmáticas de compromiso.

El sistema de clasificación Anatómico-Terapéutico-Químico (ATC) es el recomendado por la OMS para ser usado en los estudios de utilización de medicamentos. Está

basado en los mismos principios generales que la clasificación Anatómica desarrollada por la "European Pharmaceutical Market Research Association" (EPHMRA) que también ha sido aceptada por su homólogo USA el "International Pharmaceutical Market Research Group" (IPMRG). El sistema básico (anatómico) divide a los medicamentos en 14 grupos principales: primer nivel (Sistema Digestivo y Metabolismo, Sangre y Órganos Hematopoyéticos, Corazón y Sistema Vascular, etc.), con dos subdivisiones, un segundo y tercer nivel que son subgrupos terapéuticos. Hasta aquí la clasificación de la EPHMRA. El sistema de clasificación ATC comprende además dos niveles adicionales, un cuarto nivel que es un subgrupo químico-terapéutico, y un quinto nivel para la sustancia química simple o principio activo. Veámoslo con un ejemplo, la glibenclamida:

A: Sistema digestivo y metabolismo

A 10: Terapéutica antidiabética

A 10 B: Antidiabéticos orales

A 10 B B: Sulfonamidas derivadas de la urea

A 10 B B 01: Glibenclamida.

Así en este sistema, todas las especialidades farmacéuticas a base de glibenclamida como único principio activo tendrán como código: A 10 B B 01.

El sistema ATC se ha mostrado idóneo para los estudios de utilización a todos los niveles y forma parte de la estandarización básica en las estadísticas nacionales e internacionales de utilización de fármacos. Este sistema de clasificación fué puesto a punto en Noruega (Baksaas y ccl., 1975).

### 1.6.2. PRINCIPIOS BÁSICOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE ACUERDO CON EL SISTEMA ATC

#### **Medicamentos con usos terapéuticos distintos.**

El sistema está basado en el principio de que cada especialidad farmacéutica tiene un sólo código ATC. Un medicamento puede ser usado en dos o más indicaciones igualmente importantes, lo que puede causar diferentes alternativas de clasificación. Así un medicamento puede estar disponible en dos o más concentraciones, con usos terapéuticos claramente distintos. En estos casos el uso del medicamento determinará su clasificación. Así por ejemplo, las hormonas sexuales en ciertas formas de dosificación o concentraciones, son usadas exclusivamente en el tratamiento del cáncer, y por lo tanto serán clasificadas en L 02 (L: Antineoplásicos e inmunosupresores; 02: Terapéutica hormonal). El resto de formas de dosificación/concentraciones están clasificadas en G 03 (G: Sistema genitourinario y Hormonas sexuales; 03: Hormonas sexuales y Estimulantes genitales). Igualmente la clonidina está disponible en dos concentraciones diferentes. Una concentración que es usada en la hipertensión y que está clasificada en C 02 (C: Sistema cardiovascular; 02: Hipotensores), y la otra que se usa en casos de migraña, y por lo tanto está clasificada como N 02 C (N: Sistema nervioso central; 02: Analgésicos; C: Antimigrañosos). En ciertos casos particulares hay posibilidad de escoger su clasificación. Así la cloroquina está clasificada en los países nórdicos en M 01 (M: Sistema musculoesquelético; 01: Antirreumáticos y antiinflamatorios).

mientras que en nuestro país está clasificada como P 01 B (P: Antiparasitarios; 01: Antiprotozoarios; B: Antimaláricos).

### **Medicamentos Simples.**

Son las preparaciones o especialidades farmacéuticas con un sólo principio activo. También son consideradas simples aquellas que contienen además sustancias auxiliares, con el propósito de: reducir el dolor en el sitio de la inyección (antibióticos + anestésicos locales, corticosteróides + anestésicos locales), reducir molestias gastrointestinales asociadas con el principio activo (fenilbutazona+antiácidos, corticoesteroides+antiácidos) y modificar los efectos adversos del principio activo de forma semejante.

### **Medicamentos Compuestos.**

Son los que contienen dos o más principios activos. Su clasificación no suele presentar ningún problema especial. Sin embargo, puede ocurrir que algunos medicamentos compuestos puedan disputarse su clasificación. En este caso será el uso terapéutico principal el que a menudo decida su clasificación. Un medicamento que contenga un analgésico y un tranquilizante, usado en principio para mitigar el dolor, puede ser clasificado como un analgésico, incluso si contiene un psicoléptico en combinación con el analgésico. Un medicamento que primariamente posee una acción antiespasmódica puede ser clasificado en A 03 (Antiespasmódicos y Anticolinérgicos Gastrointestinales), incluso aún teniendo pequeñas cantidades de analgésico o/y psicolépticos.

Los preparados compuestos se distinguen usualmente de los preparados simples por el uso de quintos niveles paralelos. Para ello se utilizan las series 50:

Ejemplo: N 02 C A 02: Ergotamina.

N 02 C A 52: Ergotamina en combinaciones.

Los medicamentos combinados o compuestos con el mismo principio activo principal, son usualmente clasificados en el mismo quinto nivel. Así, el ácido acetil salicílico + cafeína, y el ácido acetil salicílico + codeína son ambos clasificados en N 05 B A 51. Sin embargo, los medicamentos compuestos que contienen psicolépticos, y que están clasificados en grupos distintos del N 05 (Psicolépticos) y N 06 (Psicoanalépticos), son clasificados por separado al cuarto o quinto nivel. Aquí se usan las series 70:

N 02 B A 01: Acido Acetil Salicílico.

N 02 E A 51: Acido Acetil salicílico en combinación, excluyendo los Psicolépticos.

N 02 B A 71: Acido Acetil Salicílico en combinaciones, incluyendo Psicolépticos.

Existe una coordinación internacional para, entre otras cosas, resolver problemas referentes a la clasificación de nuevos medicamentos, llevada a cabo por el Centro Colaborador de la OMS para la Metodología en Estadísticas de Medicamentos con sede en Oslo (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology).

En España el sistema de clasificación, adoptado de manera oficial, se publicó en el Boletín Oficial del Estado, como Orden Ministerial de 13 de Mayo de 1985. es muy similar

al comentado anteriormente, pero no superponible. Nosotros hemos elegido el ATC para la realización de este trabajo.

### 1.6.3. UNIDAD DE MEDIDA

Hay diferentes formas de expresar el consumo de medicamentos. Las comparaciones basadas en parámetros de coste pueden ser engañosas y tienen un escaso valor profesional. El precio de las especialidades farmacéuticas, aún con la misma composición, puede ser distinto y variar con el tiempo. Los niveles de coste entre países son distintos y los precios y divisas están cambiando constantemente. Tampoco parece útil la expresión por cantidades consumidas (envases, número de comprimidos etc.), dado que puede haber variaciones en el número de unidades de dosificación por envase y en la misma dosificación. La comparación de cantidades expresadas en unidades físicas comunes (gramos, litros etc.) es una forma viable de estudiar el consumo de medicamentos, pero sólo puede ser aplicada a productos bien definidos, ya que para una misma entidad patológica, se pueden emplear gramos de una sustancia o miligramos de otra, dependiendo de su actividad, con lo que este tipo de estimación, sólo podría ser utilizado para comparar la misma sustancia en situaciones distintas entre sustancias de similar o parecida potencia.

Con la Dosis Diaria Definida (DDD), se evitan estos inconvenientes puesto que es una unidad que permite

hacer comparaciones sin tener en cuenta el precio o la forma de la preparación utilizada.

La metodología de la DDD fué desarrollada en respuesta a la necesidad de convertir y estandarizar con rapidez el volumen de datos disponibles de estadísticas de dispensaciones o de datos de inventario farmacéutico (cantidad de envases, comprimidos u otras formas de dosificación) en unidades sanitariamente significativas, al objeto de hacer estimaciones a "grosso modo" del número de personas expuestas a una clase de medicamento o a un medicamento en particular (Anónimo, 1970; Lunde y col., 1979).

La primera lista de DDDs para todos los medicamentos sistémicos registrados en un país fué publicada en Noruega en 1975 (el número de medicamentos registrados en Noruega era de 1850, con alrededor de 750 principios activos) (Baksaas-Aasen y col., 1975). Actualmente han hecho propia esa iniciativa tanto el "Nordic Council on Medicines", como el DURG, por lo que es la unidad de medida para estadísticas comparativas de consumo de medicamentos recomendada por la OMS (Lunde y col., 1979).

La DDD se puede definir como: "La dosis diaria del fármaco en su principal indicación en adultos". Hay que recalcar que la dosis usada en el tratamiento de pacientes tanto en hospitales como en la práctica general pueden ser diferentes de la DDD.

Es una unidad técnica de medida que permite hacer comparaciones a nivel nacional e internacional, así como entre distintos períodos de tiempo, independientemente de las

variaciones en los precios, y en la composición ponderal de las especialidades farmacéuticas. En modo alguno se considera que la DDD sea la dosis recomendada del medicamento, sino tan sólo un "valor medio" establecido de manera arbitraria, en función de las recomendaciones del laboratorio preparador, de las recomendaciones de los libros de texto y de la experiencia acumulada en cada producto ( Tognoni y Laporte, 1983).

Cuando la DDD es convenientemente definida e interpretada, el número total de DDDs dispensadas por 1000 habitantes y por día, nos puede conducir a una estimación aproximada de la proporción de personas o pacientes que en una población, son eventualmente tratados con un determinado medicamento, o sea orienta hacia el nivel de exposición de una población a un medicamento determinado (Bonafal de Falgás y Castro Cels, 1989). Sólo para el caso de medicamentos usados continuamente (insulina, anticonceptivos orales) los datos de consumo pueden ser utilizados para indicar el número de pacientes bajo tratamiento. La DDD no ha sido establecida con el propósito de comparar los costes de varios esquemas de tratamiento, así tales comparaciones deberían ser emprendidas sólo si las DDDs son equivalentes clínicamente en el caso actual.

Las DDDs totales no son, en general, muy útiles para estudios comparativos, ya que una población puede ser numericamente distinta a otra con la que se quiere comparar, o un hospital puede modificar su índice de ocupación con el tiempo, o también puede tener un número de camas disponibles distinto a otro hospital, con el que se quiere hacer comparaciones de utilización de medicamentos, medidas en



DDDs. Para eliminar estos inconvenientes, las DDDs se relacionan con datos de población y de tiempo o con datos de pacientes ingresados en un hospital y tiempo, debiendo tener siempre en cuenta que estos valores no indican cuantos pacientes han seguido un tratamiento, sino el grado de exposición a un fármaco por una población (ambulatoria u hospitalizada).

Las fórmulas que permiten obtener los valores a partir del total dispensado son las siguientes (Bonaf de Falgás y Castro Cels, 1989):

$$\text{DDD}/1000 \text{ habitantes/día} = \frac{A}{B} \times \frac{1000}{T \times N}$$

$$\text{DDD}/100 \text{ estancias/día} = \frac{A}{B} \times \frac{100}{T \times C \times F}$$

A = Cantidad total del medicamento dispensado en el periodo de tiempo T, en la misma unidad que su DDD

B = DDD establecida para el medicamento

T = Periodo de tiempo, en días, de la observación

N = Número de personas que constituyen la población estudiada

C = Camas disponibles en el hospital

F = Fracción de ocupación.

#### 1.6.4. INTERPRETACIÓN Y LIMITACIONES DE LA DDD

Hay que tener en cuenta, entre otras, las siguientes consideraciones:

- Todos los medicamentos dispensados no son necesariamente consumidos. El resultado no nos indica cómo es usado el medicamento. En el ejemplo anterior una gran proporción del consumo de ácido acetil salicílico es esporádico (resfriados, dolores de cabeza etc.) mientras que otra parte del consumo es para el reumatismo, y por lo tanto en dosis más elevadas y durante largos periodos de tiempo. El patrón de consumo puede variar desde un grupo de medicamentos al próximo.
- Las DDD/1000 habitantes/día, están calculadas para la población total, para todos los grupos de edad, mientras que el uso de medicamentos a menudo se concentra en ciertos grupos de edad (anticonceptivos orales, preparados de fluor etc.).

Por otro lado los resultados nos pueden decir algo acerca de:

- Cómo se desarrolla el consumo dentro de un determinado grupo de medicamentos.
- Comparaciones del consumo de ciertos medicamentos entre distintos países.
- Efectos de las directrices de las autoridades en materia de medicamentos.
- Efecto de la información sobre medicamentos en los medios de comunicación.

#### 1.6.5. PRINCIPIOS PARA EL ESTABLECIMIENTO DE DDDs

Esta unidad de medida se define como la dosis promedio supuesta para 24 horas, usada para la principal indicación del preparado. Cuando sea posible se dará en peso del principio activo. en el caso que no sea posible, como sucede con los preparados o medicamentos compuestos, la DDD se dá como un número de unidades de dosificación, UD (número de comprimidos, cápsulas, supositorios etc.)

Los medicamentos del mismo grupo terapéutico, deberían ser evaluados siempre de forma que hubiera una buena concordancia entre las dosis; pueden ocurrir cambios a dosis diarias más altas en un determinado grupo terapéutico. La dosis diaria para una nueva sustancia puede así, llegar a ser más elevada que la de otras sustancias o preparados del mismo grupo terapéutico. Cuando las DDDs han sido establecidas muy pronto, puede suceder que se desvíen mucho más de lo que las diferencias reales puedan explicar. Debemos aspirar si es posible, a la equipotencia dentro de un grupo terapéutico. El alcance de esta referencia del grupo terapéutico puede variar.

Excepto para ciertos preparados o medicamentos usados exclusivamente en niños, como la hormona del crecimiento, las DDDs están basadas en su uso en adultos. Para dosis relacionadas con el peso corporal se ha usado 70 Kg para los adultos y 25 Kg para los niños. En el caso de medicamentos que son administrados según una dosis inicial y otras dosis de mantenimiento, se elige ésta segunda. Si un medicamento se puede utilizar tanto en profilaxis como en

terapéutica, la dosis elegida será la terapéutica. Sin embargo, si la dosis profiláctica está claramente conectada con la indicación principal, ésta será la dosis elegida ( v.g.: comprimidos de fluor).

### **Vía de administración**

Las DDDs son idénticas, usualmente, para las distintas formas de dosificación del mismo medicamento. En el caso de que las formas de dosificación sean usadas para distintas indicaciones o posean diferente biodisponibilidad se podrán establecer distintas DDDs.

### **Medicamentos Compuestos**

Las DDDs de las combinaciones, con un principio activo principal, deberían estar en el mismo nivel que la de los medicamentos simples y otros medicamentos compuestos en el mismo grupo terapéutico. Para combinaciones con uno o muy pocos principios activos principales, las DDDs se decidirán dando todo el peso específico a estas sustancias principales. Si un medicamento contiene muchos principios activos, la DDD se decidirá en relación al efecto terapéutico total, a la dosis recomendada por el fabricante y a la dosis de otros medicamentos en el mismo grupo terapéutico de referencia. Algunos grupos hay que considerarlos separadamente, así por ejemplo en el de los analgésicos combinados con psicolépticos, la dosis recomendada por el fabricante ha sido elegida como base para este complejo grupo, en lugar del equivalente a una dosis diaria de ácido acetil salicílico.

### **Dosis estándar**

Para algunos grupos de medicamentos se ha considerado aceptable la dosis estándar para estimar el uso promedio para medicamentos dentro del grupo, en vez de establecer dosis precisas para cada preparado simple (v.g. jarabe para la tos)

### **Dosis intermitentes**

En ciertos grupos terapéuticos (v.g. hormonas) muchas de las preparaciones son administradas intermitentemente. En tales casos la dosis administrada puede ser dividida por el número de días del periodo del tratamiento, al objeto de obtener una dosis diaria promedio. Ésto también se emplea en fármacos como los "neurolépticos depot" y anticonceptivos orales.

## **1.6.6. PRINCIPIOS PARA EXPRESAR LAS DDDs**

### **Medicamentos Simples.**

Las DDDs se darán, en la medida de lo posible, en contenido de principio activo, usando las siguientes unidades : g (gramo), mg (miligramo),  $\mu$ g (microgramo), mmol (milimol) y U (unidad).

### **Medicamentos Compuestos.**

Para los medicamentos combinados o medicamentos en los que la DDD, por varias razones, no pueda ser dada como cantidad de principio activo, se utiliza la UD (Unidad de Dosificación):

- **Comprimidos, supositorios, pesarios etc.:** 1 UD equivale a 1 comprimido, 1 supositorio, 1 pesario etc.
  
- **Polvos y granulados (incluidos los pre-dosificados) para uso oral:** 1 UD equivale a 1g de polvo. Si la DDD para un polvo de uso oral está dada en términos de gramos, ésta se refiere al contenido de principio activo.
  
- **Polvos para uso parenteral:** 1 UD equivale a 1 g de polvo. Si la DDD para un polvo de uso parenteral está dada en términos de gramos, ésta se refiere al contenido de principio activo.
  
- **Preparaciones líquidas para uso oral (jarabes, soluciones etc.):** 1 UD equivale a 5 ml del preparado.
  
- **Preparados líquidos para uso parenteral:** 1 UD equivale a 1 ml del preparado.
  
- **Preparaciones líquidas para uso rectal (enemas):** 1 UD equivale a 1 ml del preparado.

- **Crema vaginal:** 1 UD equivale a 1 dosis, 1 aplicación.

La vía de administración se indica por los siguientes códigos, cuando la DDD es diferente para dos o más formas de dosificación de la misma preparación :

N: nasal

O: oral

P: parenteral

R: rectal

Td: transdérmica

V: vaginal.

El Grupo de Trabajo en Estadísticas de Fármacos del Consejo Nórdico de Medicamentos (Nordic Council on Medicines Working Group on Drug Statistics) es el responsable de informar de las decisiones relativas a las DDDs a las autoridades en materia de medicamentos. Este Grupo es también responsable de informar en materia de LDDs a la OMS. El organismo encargado de establecer o alterar las DDDs a nivel mundial es el "WHO, Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology".

## 2. VARIACIONES INDIVIDUALES EN LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA

Un problema muy usual en farmacología es la gran variedad de la respuesta a un fármaco determinado observable tanto en individuos normales como en enfermos. Estas variaciones entre los pacientes, por lo que respecta a la tasa de eliminación de los fármacos, plantea la necesidad de individualizar la dosis, en especial en aquellos fármacos de índice terapéutico bajo. Si no se individualiza la dosis de un fármaco con índice terapéutico bajo, la misma dosis administrada por vía idéntica puede producir toxicidad en algunos pacientes, el efecto farmacológico deseado en otros, y ser inefectiva terapéuticamente en un tercer grupo.

Los datos epidemiológicos sobre reacciones farmacológicas adversas, ponen de manifiesto la necesidad práctica de conocer las causas precisas de las grandes diferencias, existentes entre los pacientes en relación a la respuesta de los fármacos. La comprensión de estos mecanismos podría conducir a un uso más seguro de los medicamentos.

Cuando se administra la misma dosis de un fármaco por idéntica vía a una amplia población de sujetos normales, y se mide y se representa gráficamente la respuesta cuantitativa específica al medicamento, pueden observarse distintas curvas de respuesta. Las tres formas más comunes de estas curvas de distribución son la unimodal, bimodal y la trimodal. Aunque la forma de la curva puede proporcionar



indicios sobre los mecanismos responsables de las variaciones interindividuales, las formas no pueden considerarse en sí mismas concluyentes. Así, debe resaltarse que los factores genéticos, los ambientales o ambos, pueden ser responsables de una determinada forma de la curva. Por lo que respecta a muchos fármacos, suele obtenerse una curva de distribución unimodal o gaussiana normal. Esta curva puede proceder de diferencias puramente ambientales, o por el contrario, deberse a diferencias totalmente genéticas, en las que los genes de múltiples locus contribuyen a la variación. Este tipo de control genético se le denomina "poligénico". Las curvas de distribución bimodales o trimodales de la respuesta farmacológica, suelen estar producidas por condiciones controladas monogénicamente, pero también pueden proceder de diferencias ambientales.

Aunque todavía no se han establecido con exactitud los mecanismos genéticos responsables de las grandes variaciones interindividuales en el metabolismo hepático de estos fármacos usados frecuentemente, en la actualidad se están empleando técnicas para medir los metabolitos principales de muchos medicamentos en estudios familiares.

### **2.1. METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS**

Diversas alteraciones farmacogenéticas se deben a cambios en un enzima que controla el metabolismo de un fármaco. En estos casos, las mutaciones conducen a la acumulación del fármaco que causa toxicidad, debiéndose tanto la

acumulación como la toxicidad a defectos transmitidos genéticamente en el metabolismo del fármaco. Estos defectos disminuyen la conversión de la sustancia farmacológicamente activa en metabolitos inactivos. Algunos factores que afectan a la transformación de los fármacos son intrínsecos del organismo, por ejemplo, edad, sexo o la presencia de enfermedad (Davies, 1984; Goldberg, 1980).

### **2.1.1. ESQUEMA GENERAL DEL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS.**

La biotransformación de los fármacos ocurre convencionalmente en dos fases:

**-Fase I:** Los sustratos hidrofóbicos son transformados en compuestos más solubles por la introducción de grupos polares. En la fase I, con frecuencia se originan metabolitos intermediarios muy reactivos químicamente, que en determinadas circunstancias, tienen la capacidad de unirse de manera irreversible a los componentes celulares esenciales (Park y Kitteringham, 1987). De estas vías, la oxidación es con mucha diferencia, la más importante y de la cual nos ocuparemos más adelante.

**-Fase II :** Las reacciones en esta fase son de síntesis y consisten en la conjugación de los metabolitos procedentes de la Fase I con moléculas endógenas, como ácido

glucurónico, sulfato, glutatión etc.. En esta fase, los metabolitos son casi siempre inócuos y son excretados rápidamente por la orina o bilis, siendo rara la aparición de reacciones adversas en esta fase (Park y Kitteringham, 1987).

## **2.2. SISTEMA OXIDATIVO.**

Es el sistema más utilizado en el metabolismo de los fármacos, tanto por la variedad de reacciones oxidativas a las que da lugar, como por el número de fármacos que lo utilizan.

Los enzimas que intervienen son oxigenasas que se encuentran adosadas a las estructuras membranosas del retículo endoplásmico. Utilizan una molécula de oxígeno, pero sólo emplearán un átomo para la oxidación del sustrato, de ahí el nombre de monooxigenasas, mientras que el otro será reducido para formar agua, por eso se llaman monooxigenasas mixtas, merced a la presencia de un donante externo de electrones. Estas monooxigenasas se encuentran en una gran variedad de tejidos y órganos humanos y de animales (Kalow, 1987; Woolf y Jordan, 1987; Jordan, 1987).

Las actividades del sistema monooxigenasa requieren la integridad de un flujo de electrones que es canalizado por la NADPH-citocromo P-450 reductasa desde el NADPH hasta un complejo formado por el sustrato o fármaco con una proteína denominada citocromo P-450, siendo necesaria además la presencia de una matriz lipídica (Bentley y Oesch, 1982).

En ocasiones los electrones son cedidos por el NADPH mediante la actividad de la NADPH citocromo b5 reductasa, que transfiere del NADPH al citocromo b5. El fármaco, en forma reducida, se une primeramente al citocromo P450 oxidado (Fe  $^{+++}$ ), después es reducido al citocromo P450 (Fe  $^{++}$ ) por la reductasa, y el complejo fármaco-citocromo reducido interactúa con el oxígeno molecular para formar un complejo terciario, el ferroxicitocromo P450-sustrato. Este recibe un segundo electrón para formar uno o más complejos no bien identificados. Dentro del complejo un átomo de oxígeno es transferido al sustrato para oxidarlo, y el otro reacciona con dos protones para formar agua; el sustrato oxidado queda liberado, y el citocromo P450 se regenera en forma férrica.

El citocromo P450, así denominado porque cuando se combina con el monóxido de carbono absorbe la luz a 450 nm, se encuentra a nivel microsomal en el retículo endoplásmico (Nebert y col., 1982).

En realidad, el llamado P450 es un grupo de numerosos enzimas o formas P450, que poseen especificaciones superponibles hacia muy diversos sustratos. Esto explica el amplísimo espectro de fármacos abordables por el sistema de monooxigenasas. Este sistema se encarga de metabolizar abundantes productos endógenos como ácidos grasos, prostaglandinas, etanol, aminas biógenas y leucotrienos (Boobis y col., 1985; Adesnik y Atchison, 1986).

Algunos P450 tienen funciones específicas, por ejemplo aquellos encargados de la hidroxilación de los esteroides

(Jefcoate, 1981), mientras que otros son totalmente inespecíficos. Al mismo tiempo, posee una gran capacidad para metabolizar un número extraordinariamente elevado de fármacos, pesticidas, carcinógenos y otros productos químicos contaminantes del ambiente. Son los propios productos químicos los que estimulan o favorecen la formación o producción de las diversas formas o isoenzimas P450. En efecto, la exposición a determinados productos exógenos aumenta la actividad metabolizante de unos determinados sustratos y no de otros, debido al incremento de determinadas y específicas formas o clases de citocromo P450; lo cual significa que estas isoenzimas se encuentran sometidos a un mecanismo de control independiente. Algunos de ellos funcionan fisiológicamente a un determinado nivel, que puede ser incrementado o inducido por la influencia de un producto exógeno. Otros, en cambio, pueden no existir en situaciones de control, y solo aparecer cuando el organismo entra en contacto con un producto químico exógeno. Esta variabilidad de formas expresa un mecanismo polivalente genéticamente controlado, y explica la variabilidad extraordinaria en la capacidad metabolizante que existe entre una especie y otra, y dentro de una misma especie, entre diversos individuos.

Para evaluar los datos que tenemos actualmente sobre la genética del sistema P450, debemos recordar que la capacidad metabólica del mismo está sujeta a numerosas modificaciones. El sistema P450 está unido a membrana y por tanto sus actividades están sujetas a la composición de fosfolípidos y a las perturbaciones de la membrana (Ruckpaul y Rein, 1984).

Ya que el citocromo P450 es el determinante primario de la velocidad y especificidad del metabolismo de los fármacos, la alteración de los niveles de varias especies de citocromo P450, puede tener grandes efectos en la respuesta del organismo a los fármacos y productos químicos.

La inducción del P450 es generalmente más alta que la inducción de los enzimas de la Fase II. Esto crea un desequilibrio entre la velocidad con la que se generan los metabolitos intermediarios (Fase I), y la velocidad con que estos metabolitos pueden ser inactivados por conjugación. Estos metabolitos no conjugados en la Fase II, pueden atacar, de forma covalente, proteínas componentes de la membrana o ácidos nucleicos, produciendo toxicidad, mutación o cáncer, de aquí la necesidad de la existencia de un balance entre las velocidades de la fase I y II.

### 2.2.1. REACCIONES OXIDATIVAS.

Son muy variadas, pudiendo afectar a diversos radicales. Las principales són :

- Hidroxilación de cadenas naturales alifáticas.
- Hidroxilación de un anillo aromático.
- Desalquilación oxidativa de grupos alquilo asociados a grupos N, O y S.
- Desaminación oxidativa: el O sustituye a un grupo -NH<sub>2</sub>.
- Formación de sulfóxidos.

- Desulfuración.
- Oxidación e hidroxilación de aminas
- Epoxidación.

Otras son extramicrosomales, teniendo lugar intracelularmente, generalmente a nivel mitocondrial :

- Oxidación de purinas

### **2.3. ACETILACIÓN :**

Es una de las rutas de conjugación que ha recibido una atención considerable, debido a que un número de compuestos presentan acetilación polimorfa y algunos metabolitos acetilados son activos. En este proceso, un grupo acetilo es transferido desde el acetyl-coenzima A, a un grupo aceptor en el fármaco, semejante a una amina primaria, amida hidracida o grupo sulfonamida, vía acetyltransferasa. La reacción de acetilación más común implica aminas primarias y son catalizadas por N-acetyl-transferasas.

### **2.4. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS.**

Las diferencias cualitativas y cuantitativas en el metabolismo están relacionadas con :

- Factores Ambientales.
- Factores Genéticos.

#### 2.4.1. FACTORES AMBIENTALES

Se han examinado varios determinantes en el metabolismo de los fármacos, tales como edad, sexo, dieta, exposición a productos químicos o fármacos, enfermedad, etc, y se ha visto como pueden contribuir a las variaciones en las respuestas de los fármacos. Si se comprende como estos factores alteran el metabolismo, puede hacerse una apropiada modificación en el régimen de dosificación, y ésto es importante para realizar un régimen terapéutico efectivo.

#### 2.4.2. FACTORES GENÉTICOS

Al igual que sucede con otras proteínas, el conjunto de enzimas biotransformadoras depende de la dotación genética del individuo. Así la farmacogenética trata de la modificación de las respuestas a los fármacos causadas por influencias hereditarias (Kalow, 1965; Vesell, 1975).

La importancia del metabolismo de los fármacos controlado genéticamente para el tratamiento clínico puede ilustrarse con un ejemplo, el del fenotipo acetilador. La isoniazida ha sido durante mucho tiempo uno de los antituberculosos de primera línea, y su principal vía de metabolización es la acetilación por el enzima N-acetiltransferasa presente en el hígado. La capacidad de acetilación de la isoniazida es heredada con caracter autosómico recesivo, y los histogramas de



frecuencias de los parámetros cinéticos son bimodales, lo que sugiere que los pacientes son acetiladores lentos o rápidos, variando la proporción de individuos lentos o rápidos de una población a otra (Lunde y col., 1977; Motulsky, 1964). Así en la mayoría de los grupos étnicos europeos, alrededor de un 40 % de la población son acetiladores rápidos, mientras que en las poblaciones asiáticas, esta proporción asciende a un 80-90%, y alrededor del 100 % de los esquimales canadienses son acetiladores rápidos, sabiéndose en la actualidad que los acetiladores lentos tienen más probabilidades de presentar efectos tóxicos que los rápidos, (Drayer y Reidemberg, 1977). Las bases genéticas para esta variación fueron investigadas por Knight y col., en 1959 en estudios familiares, y sus resultados sugirieron que los acetiladores lentos son homocigóticos autosómicos, y que los acetiladores rápidos poseían dos genotipos, heterocigotos y homocigotos dominantes. Esto mismo fué corroborado por Evans y col. en 1960.

La oxidación, como ya dijimos anteriormente, es la ruta más utilizada por el metabolismo de productos endógenos y exógenos del organismo.

Uno de los fármacos más estudiados que presenta polimorfismo oxidativo, es la debrisoquina (1, 2, 3, 4, tetrahidroisoquinolina-2-carboxamida).

La DBQ es un fármaco antihipertensivo, bloqueante ganglionar, el cual se metaboliza a nivel hepático mediante una hidroxilación en posición 4.

En éste fármaco se vió que presentaba una gran variedad en la respuesta terapéutica, y ésto se relacionaba con su

biotransformación. Mahgoub y col (1977) y Tucker y col.,(1977) realizaron el primer estudio de fenotipo de población, encontrándose dos tipos de individuos diferentes. Los metabolizadores rápidos, que constituían el 95% de la población, con un índice metabólico (IM) de 0 a 8, y los metabolizadores lentos, que formaban el 5% restante, con un índice metabólico por encima de 21. Este IM se obtenía según la fórmula siguiente:

$$\text{IM} = \frac{\% \text{ de dosis excretada en orina de debrisoquina sin alterar}}{\% \text{ de dosis excretada en la orina de 8h de 4-OH-DBQ}}$$

En la representación gráfica del histograma de frecuencias, aparecía pues una curva bimodal, lo que indicaba el polimorfismo genético controlado por un sólo gen.

Posteriormente, Evans y col. (1980), llevan a cabo un estudio familiar y de población, y en él se establecen las bases generales para diferenciar entre metabolizadores rápidos y lentos.

En la representación gráfica de las frecuencias del IM obtenido por la fórmula mencionada anteriormente, aparece una curva bimodal, siendo el punto de inflexión de las dos curvas obtenidas al representar de forma gráfica los logaritmos naturales de los IM, lo que se denomina antimoda, determinada por Evans y col.(1980) en 12,6 o la base del logaritmo natural de 1,1, considerándose metabolizadores rápidos los sujetos con un IM inferior a 12,6, y metabolizadores lentos, los sujetos con un IM superior a 12,6. En este trabajo de Evans y col., aparece una frecuencia de metabolizadores lentos del 8,9%.

Una vez estudiadas estas bases generales, han sido numerosos los estudios llevados a cabo en este sentido, en distintos países y a distintas razas. Se han realizado también estudios con esparteína, para relacionarlos con los de DBQ, y se concluyó que una misma enzima era la encargada de la oxidación metabólica de ambos fármacos (Inaba y col., 1980; Evans y col., 1983).

Una vez establecida la existencia de polimorfismo en el metabolismo oxidativo de los fármacos, gracias a los estudios con debrisoquina y esparteína, se han podido fenotipar poblaciones en atención a su capacidad metabólica oxidativa. Estudiándose el fenotipo oxidativo de ambas sustancias, se vió asimismo, que existe una gran correlación entre los índices metabólicos obtenidos con uno y otro fármaco, de forma que los metabolizadores lentos de debrisoquina, lo eran también de esparteína.

Paralelamente a los estudios de población, se han realizado otros con familiares y gemelos, al objeto de encontrar la relación genética de este hecho. El estudio base llevado a cabo con debrisoquina, fué el realizado en Gran Bretaña por Evans y col. (1980), y para la esparteína, fué el realizado por Eichelbaum y col. (1979) en Alemania Federal.

Con los estudios familiares realizados, se determinó que el ser metabolizador lento, era una condición transmitida genéticamente, por herencia autosómica recesiva por parte de dos genes que comparten un mismo locus.

También Scott y Poffenbarger(1979a), han podido demostrar una distribución trimodal de las velocidades de

desaparición plasmática de la tolbutamida, una sulfonilurea utilizada como antidiabético. Se vió en USA, que a largo plazo, aumentaba el riesgo de accidente cardiovascular (Eichelbaum, 1982). Posteriormente se vió que existen grandes variaciones en las concentraciones séricas del fármaco, en individuos que recibían la misma dosis. Estudiándose ésto, se vió que existen dos fenotipos metabolizadores distintos: lentos y rápidos (Scott y Poffenbarger, 1979), estudiándose posteriormente su relación con el metabolismo de la debrisoquina (Miners y col., 1985).

Como se observa, la variabilidad determinada genéticamente en el metabolismo de los fármacos, pone seriamente en duda el hábito terapéutico de administrar dosis similares a todos los pacientes.

## **2.5. ENFERMEDAD Y FENOTIPO METABÓLICO**

Es cada vez mayor el interés que despierta la posible relación existente entre el defecto metabólico acetilador u oxidador de algunos fármacos, con la aparición de ciertos procesos patológicos.

El polimorfismo de debrisoquina/esparteína es de gran relevancia, ya que los metabolizadores lentos están más predispuestos a una gran variedad de efectos adversos de los fármacos. Asimismo, está relacionado también con la aparición de distintas enfermedades, como pueden ser la enfermedad de Parkinson (Barbeau y col., 1985), cáncer de vejiga (Cartwright y

col., 1984), cáncer de pulmón (Hetzl y col., 1980).

Uno de los procesos relacionados también con el fenotipo metabólico es la diabetes mellitus, la cual vamos a tratar en más profundidad.

### 2.5.1. DIABETES Y METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

Diversos estudios han demostrado que la diabetes mellitus altera la disponibilidad de diversos fármacos, tanto "in vivo" como "in vitro", en modelos animales (Fass y Carter, 1980; Zysset y Flach, 1987; Zysset y Sommer, 1986). El principal mecanismo de estos cambios, parece ser la alteración de la composición del citocromo P450 (Past y Cook, 1983). La relevancia de esta afirmación para el hombre, sin embargo, está en controversia. Mientras algunos autores observan un marcado incremento en el aclaramiento de antipirina en pacientes diabéticos tratados con insulina (Daintith y col., 1976), otros autores, observan un descenso en la vida media y una reducción en el metabolismo de acetofenetidina en diabéticos no tratados (Murali y col., 1983; Dajani y col., 1974), los cuales revertían tras el tratamiento con insulina. Estas discrepancias parecen ser debidas al hecho de no diferenciar entre los dos tipos de diabetes. No obstante la interpretación de los estudios es aún más complicada, por el hecho de que la diabetes tipo II está a menudo asociada con alteraciones de la función hepática. (Salmela y col., 1980; Salmela y col., 1984).

En un estudio realizado por Zysset y Wietholtz en 1988, donde se diferenciaban perfectamente ambos tipos de diabetes, sin aparición alguna de alteración hepática, y utilizando antipirina como medida de la función microsomal hepática, se observó que los parámetros cinéticos del metabolismo de antipirina muestran diferencias significativas entre los dos grupos. Asimismo la actividad del citocromo P450, no se diferenciaba entre ambos tipos de diabetes y el grupo control. Esta alteración en la farmacocinética de antipirina puede ser causada por una terapia concomitante con otros fármacos. En los diabéticos tipo I y sus controles, ningún paciente, a excepción de uno, tomaba algún fármaco, mientras que en la diabetes tipo II, la mayoría de los pacientes tomaban antidiabéticos orales, y antiartríticos o cardiotónicos. Estos autores llegaron a concluir que la diabetes tipo II muestra un metabolismo reducido de antipirina debido a su condición diabética y no a la existencia de ningún tratamiento concomitante.

Estudios en animales han sugerido un efecto complejo de la diabetes en una subpoblación del citocromo P450, estando unas subunidades incrementadas y otras disminuidas (Past y Cook, 1983). Para verificar ésto en el hombre, se medían los tres metabolitos principales de antipirina, habiendo sido sugerido que estos tres metabolitos eran formados por tres diferentes isoenzimas del citocromo P450 (Danhof y col., 1979; Danhof y col., 1982) En el caso de la diabetes tipo I, la velocidad de aclaramiento metabólico estaba inalterada. Lo que es sorprendente ya que los pacientes estaban relativamente bien controlados con insulina. Esto junto con la situación de que en

los animales deficientes en insulina, las alteraciones en la composición del citocromo P450 y el metabolismo del fármaco, se normalizaban con adición de insulina (Fass y Carter, 1980; Zysset y Flach, 1987). En contraste, en diabéticos tipo II, la formación de todos los metabolitos era similar, lo que sugiere que la diabetes tipo II tenía un efecto similar no selectivo en la subpoblación del citocromo P450 envuelto en el metabolismo de antipirina. Para elucidar el posible mecanismo responsable de los efectos de ambos tipos de diabetes en el metabolismo de antipirina, se medía el 6- $\beta$ -hidroxicortisol en orina, el cual es un marcador endógeno de la inducción del citocromo P450. Este metabolito no difiere entre los dos tipos de diabetes. En conclusión este estudio muestra que en diabéticos bien controlados, el metabolismo de fármacos puede ser alterado, y la naturaleza y contenido de estas alteraciones depende del tipo de diabetes.

Como ya apuntamos anteriormente, existe una relación entre el fenotipo metabólico y la diabetes mellitus. En efecto, existen una serie de estudios sobre la diabetes mellitus, que sugieren la existencia de una incidencia alta de acetiladores rápidos en pacientes con diabetes tipo I (Bodansky y col., 1981; Burrows y col., 1978). Otros autores apuntan que el fenotipo rápido es un factor protector del desarrollo de la polineuropatía diabética (Mc Laren y col., 1977). Sin embargo Ladero y col. (1982), no observaron diferencias entre los diabéticos tipo II y el grupo control.

Hay datos que sugieren que la posesión del fenotipo acetilador lento es un factor que facilita la aparición

clínica de la diabetes, tanto de tipo I como de tipo II (Bodansky y col., 1981; Burrows y col., 1978). Sin embargo, en otros trabajos (Ladero y col., 1982), no se detectaron diferencias significativas en la distribución del fenotipo acetilador entre diabéticos tipo I y tipo II, y la población sana.

Mac Laren y col. (1977) detectaron una frecuencia del fenotipo rápido superior al de la población normal, en diabéticos de larga evolución, libres de signos clínicos de polineuropatía distal y simétrica. Sin embargo, en los pacientes afectados de ella, la distribución del fenotipo acetilador no difiere de la presente en los controles normales. Ladero y col. (1983) en un estudio similar, no encontraron, sin embargo, relación alguna entre el fenotipo acetilador hepático y la aparición de polineuropatía distal y simétrica en ambos tipos de diabéticos.

Burrows y col. (1978) detectaron un predominio no significativo del fenotipo acetilador lento hepático en un grupo de diabéticos tipo II. Este predominio no ha sido confirmado, sin embargo, por otros autores (Ladero y col., 1983; Shenfield y col., 1982), por lo que dedujeron que el fenotipo acetilador no es un marcador genético para la aparición de este tipo de diabétes.

En la diabetes tipo I, la situación es diferente. En la mayoría de los estudios realizados en diabéticos tipo I, se detectó un predominio del fenotipo rápido (Bodansky y col., 1981; Mc Laren y col., 1977; Shenfield y col., 1982; Mattila y Tiitinen, 1967), aunque en otros estudios no se confirma este hallazgo (Ladero y col., 1982). Sin embargo, la valoración global



arroja una diferencia altamente significativa a favor del fenotipo rápido en este tipo de diabéticos, por lo que aquí sí es posible que esta característica genética pueda actuar como un marcador que predisponga al desarrollo de este tipo de diabetes.

Bertilson y col. (1981) apuntaron que personas que habían mostrado una respuesta exagerada a la nortriptilina eran todas metabolizadores lentos de DBQ, por lo que se llamó la atención sobre la importancia que tiene el polimorfismo genético de la oxidación de fármacos en determinados individuos respecto a la respuesta a ciertos fármacos. Basandose en esto, Oates y col. (1981), observaron un fenómeno semejante, relativo a la aparición de ciertas reacciones adversas como era la aparición de lactoacidosis tras la administración de fenformina. También Anon en 1977, observó este mismo suceso. Al pensarse que el metabolismo oxidativo de fenformina, similar al de DBQ, originaba polimorfismo genético y aparecía en un 9% de la población, Oates y col., 1982 introducían la posibilidad de que ciertos diabéticos pueden estar predispuestos a sufrir una complicación tras el tratamiento con fenformina. Numerosos sujetos que eran metabolizadores lentos en cuanto a la fenformina, mostraban alta cantidad de lactato en el plasma, después de una única dosis de fenformina, lo cual era solamente evidente dentro de los metabolizadores rápidos.

Fletcher y col. (1986), examinaron la frecuencia de distribución de la capacidad de hidroxilación de la fenformina en una población de diabéticos tipo II, observando que no había diferencias significativas en la antimoda entre la población diabética y la encontrada por Oates y col. (1982), en

una población sana. Además la frecuencia de metabolizadores lentos entre ambos tipos de poblaciones, tampoco difiere significativamente.

Como ya apuntamos anteriormente, la tolbutamida, otro antidiabético oral, presentaba según Scott y Poffenbarger, (1979a) y Eichelbaum (1982) polimorfismo genético, con una alta proporción del fenotipo metabolizador lento. Asimismo han sido puestas de manifiesto numerosas interacciones de distintos fármacos con la tolbutamida (Hansen y Christensen, 1977 y Back y col., 1984) demostrándose que la tolbutamida es un buen marcador genético para asentar interacciones de los fármacos in vivo. Posteriormente Guengerich y col. (1986), especularon que la tolbutamida es quizás metabolizada por una isoenzima del citocromo P450, que es distinto de las encargadas de metabolizar otros fármacos. Con el fin de elucidar la selectividad del isoenzima del citocromo P450 que cataliza dicha reacción, Purba y col (1987) estudiaron diversos fármacos que eran capaces de inhibir a la tolbutamida 4-hidroxilasa. Tres de estos fármacos estudiados, la mefenitoína, estradiol y primaquina, se mostraban como inhibidores moderados de la tolbutamida 4-hidroxilasa, mientras que la esparteína, cloroquina y colesterol eran totalmente ineficaces. El hecho de que la esparteína no tenga efecto, hace suponer que la tolbutamida no tiene relación alguna con el isoenzima encargado de metabolizar esparteína/debrisoquina. Por el contrario, Knodell y col (1987), han indicado que la tolbutamida y mefenitoína son metabolizados por el mismo isoenzima del citocromo P450.

Diversos estudios han sugerido que el metabolismo de la tolbutamida no está ligado al de DBQ, pero ninguno mide los metabolitos de tolbutamida, y además el estudio se realiza solamente en 1 y 4 sujetos respectivamente (Miners y col., 1985 y Idle y col., 1979).

En un estudio realizado por Miners y col. en Australia en 1985, en 60 individuos solamente uno de ellos era metabolizador lento de tolbutamida. Esto tiene una importancia clínica potencial, que hace necesario la identificación de las metabolizadores lentos, ya que existe un riesgo teórico de acumulación de altas concentraciones plasmáticas de la tolbutamida, con un riesgo potencial de hipoglucemia, siendo la incidencia de estos metabolizadores lentos de la tolbutamida totalmente desconocida.

Por todo ésto, Peart y col. en 1987 estudiaron el metabolismo de tolbutamida en individuos metabolizadores lentos y rápidos de debrisoquina, viendo que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los metabolizadores lentos y rápidos de debrisoquina respecto al de tolbutamida, por lo que se puede afirmar que los genes que controlan ambos metabolismos son distintos. Aunque, sin embargo, hay evidencias de que el metabolismo de tolbutamida está bajo control genético, aunque la naturaleza del isoenzima no ha sido definida (Jackson y Bressler, 1981; Miners y col., 1985).

OBJETIVOS

Con la presente memoria hemos pretendido por un lado, estudiar la utilización de medicamentos antidiabéticos en la población de la Comunidad Autónoma de Extremadura, haciendo especial hincapié en su pertenencia a determinados colectivos de asistencia sanitaria; por otro lado hemos investigado si el metabolismo oxidativo de debrisoquina se modifica por la diabetes o por la terapéutica antidiabética; todo ello con la finalidad de:

1. Analizar la situación del consumo de fármacos antidiabéticos.
2. Comparar nuestros consumos con los de otros países para ver si hay o no diferencias, y en caso que las hubiera, intentar explicarlas.
3. Estudiar los hábitos terapéuticos en relación con la diabetes mellitus.
4. Comparar el metabolismo de debrisoquina entre la población diabética y una población sana control, con el fin de elucidar las posibles diferencias.
5. Determinar si el tratamiento de la diabetes mellitus, tanto farmacológico como dietético, influyen en la capacidad metabólica de debrisoquina en la población estudiada.

MATERIAL Y MÉTODOS

## **1. UTILIZACION DE FÁRMACOS.**

### **1. 1. DATOS DE LA POBLACIÓN**

Según los datos poblacionales a 1-4-1986 (Instituto Nacional de Estadística, 1988a), Extremadura tiene una densidad de población de 26,11 habitantes/Km<sup>2</sup>, siendo mayor en Badajoz con 30,75 habitantes/Km<sup>2</sup> y menor en Cáceres con 21,08 habitantes/Km<sup>2</sup>.

En la tabla I se vé la distribución de la población entre el medio rural y el urbano. La tabla II es la distribución porcentual de la anterior población general según la edad y el sexo.

**Tabla I.** Distribución numérica de la población por edad y sexo en Extremadura a 1 de abril de 1986. (Instituto Nacional de Estadística, 1988a).

	<u>URBANA</u>	<u>RURAL</u>	<u>TOTAL</u>
<b>Badajoz</b>			
(n=666.057)			
Varones	22,65	26,76	49,41
Mujeres	23,78	26,81	50,59
Ambos sexos	46,43	53,57	100
<b>Cáceres</b>			
(n=420.366)			
Varones	14,54	35,12	49,66
Mujeres	15,50	34,84	50,34
Ambos sexos	30,04	69,96	100
<b>Extremadura</b>			
(n=1.086.423)			
Varones	19,51	30,00	49,51
Mujeres	20,58	29,91	50,49
Ambos sexos	40,09	59,91	100

Rural : Menos de 10.000 habitantes

Urbana : Más de 10.000 habitantes



**Tabla II.** Distribución porcentual de la población general y del Insalud por edad y sexo (Instituto Nacional de Estadística, 1988a).

	<u>0-14</u>	<u>15-24</u>	<u>25-39</u>	<u>40-54</u>	<u>55-69</u>	<u>&gt;69</u>	<u>Total</u>
<b>Badajoz</b>							
n*= 666.057							
n**=612.196							
Varones	11,68	9,21	9,70	8,03	7,23	3,57	49,42
Mujeres	11,13	8,80	8,96	8,07	7,96	5,06	50,58
Ambos sexos	22,81	18,01	18,66	16,10	15,19	9,23	100
<b>Cáceres .</b>							
n*420.366							
n**=391.774							
Varones	10,64	9,14	9,84	8,13	7,70	4,22	49,67
Mujeres	10,09	8,49	8,76	8,18	8,58	6,23	50,33
Ambos sexos	20,73	17,63	18,60	16,31	16,28	10,45	100
<b>Extremadura</b>							
n*=1.086.423							
n**=1.003.970							
Varones	11,27	9,18	9,76	8,07	7,41	3,82	49,51
Mujeres	10,73	8,68	8,88	8,11	8,20	5,89	50,49
Ambos sexos	22,00	17,86	18,64	16,18	15,61	9,71	100

n\* : Corresponde a la Población General

n\*\* : Corresponde a la Población del Insalud.

## 1.1.1 POR COLECTIVOS DE ASISTENCIA SANITARIA

En la tabla III se recoge la distribución, tanto en número como porcentual, de la población de los tres colectivos de asistencia sanitaria de nuestra región. Dada la gran proporción de población que representa el Insalud (92,41%) respecto del total, hemos considerado que la distribución por edad y sexo reflejada en la tabla II es del mismo orden que la que correspondería a los beneficiarios del Insalud. Entendemos por beneficiarios a toda persona que tenga derecho a la prestación sanitaria en cada uno de los colectivos de asistencia sanitaria.

**Tabla III.** Distribución de la población de Extremadura según el colectivo de asistencia sanitaria (Datos proporcionados por los colectivos de asistencia sanitaria).

	<b>Extremadura</b>	<b>Insalud</b>	<b>Muface</b>	<b>Isfas</b>
n	1.086.423	1.003.970	43.969	24.911
%	100	92,41	4,05	2,30
			98,76	

La tabla IV nos muestra la composición poblacional por edad y sexo de los beneficiarios de Muface.

**Tabla IV.** Distribución porcentual de la población de Muface por edad y sexo (Datos facilitados por Muface).

	<u>0-14</u>	<u>15-24</u>	<u>25-39</u>	<u>40-54</u>	<u>55-69</u>	<u>&gt;69</u>	<u>Total</u>
<b>Badajoz</b>							
(n=26.681)							
Varones	16,38	8,01	9,90	7,63	3,26	1,95	47,13
Mujeres	15,69	7,76	12,92	8,57	4,19	3,74	52,87
Ambos sexos	32,07	15,77	22,82	16,20	7,45	5,69	100
<b>Cáceres</b>							
(n= 17.288)							
Varones	14,76	8,69	9,22	7,55	4,28	2,03	46,53
Mujeres	13,85	8,44	12,38	9,42	5,25	4,13	53,47
Ambos sexos	28,61	17,13	21,60	16,97	9,53	6,16	100
<b>Extremadura</b>							
(n= 43.969)							
Varones	15,74	8,28	9,63	7,60	3,66	1,98	46,89
Mujeres	14,97	8,03	12,71	8,90	4,61	3,89	53,11
Ambos sexos	30,71	16,31	22,34	16,50	8,27	5,87	100

La tabla V es la composición poblacional por edad y sexo de los beneficiarios de Isfas.

**Tabla V.** Distribución porcentual de la población de Isfas por edad y sexo (Datos facilitados por Isfas).

	<u>0-14</u>	<u>15-24</u>	<u>25-39</u>	<u>40-54</u>	<u>55-69</u>	<u>&gt;69</u>	<u>Total</u>
<b>Badajoz</b>							
(n=14.201)							
Varones	12,63	9,66	6,41	9,29	6,66	4,31	48,96
Mujeres	12,16	8,92	7,05	8,93	8,78	5,21	51,04
Ambos Sexos	24,78	18,58	13,46	18,22	15,44	9,52	100
<b>Cáceres</b>							
(n=10.710)							
Varones	9,55	9,08	4,47	9,89	7,89	7,35	48,23
Mujeres	9,38	8,46	5,04	10,01	10,93	7,95	51,77
Ambos sexos	18,93	17,54	9,51	19,90	18,82	15,30	100
<b>Extremadura</b>							
(n=24.911)							
Varones	11,30	9,41	5,57	9,55	7,19	5,61	48,63
Mujeres	10,97	8,72	6,19	9,39	9,71	6,39	51,37
Ambos sexos	22,27	18,13	11,76	18,94	16,90	12,00	100

Los datos poblacionales nos han sido facilitados por las Direcciones Provinciales respectivas.

Hay que tener en cuenta que tanto los beneficiarios de Muface como de Isfas pueden elegir entre que la asistencia sanitaria les sea prestada por distintas compañías privadas o a través del Insalud. En todo caso, las recetas utilizadas para la prestación farmacéutica, son las propias de cada entidad, independientemente de donde reciban la asistencia sanitaria.

La tabla VI nos muestra la distribución porcentual de los beneficiarios de Isfas y Muface, según elijan entre compañías privadas ó Insalud. Los datos nos han sido facilitados por las Direcciones Provinciales de Muface e Isfas.

**Tabla VI.** Distribución porcentual de los beneficiarios de Isfas y Muface según la elección de la prestación médica (Datos facilitados por los colectivos de asistencia sanitaria).

<b>Colectivo</b>	<b>Compañías Privadas</b>	<b>Insalud</b>
<b>Muface</b> (n=43.969)	84,80 %	15,20 %
<b>Isfas</b> (n=24.911)	52,00 %	48,00 %

## **1.2. CONSUMO DE MEDICAMENTOS**

Los Colegios de Farmacéuticos de Cáceres y Badajoz nos facilitaron los datos de todas las dispensaciones de medicamentos antidiabéticos realizadas en todas las Oficinas de Farmacia de Cáceres y Badajoz, durante el periodo de tiempo comprendido entre mayo de 1986 y abril de 1987. Los datos estaban en forma de número de envases por presentación de las distintas especialidades farmacéuticas antidiabéticas.

## **1.3. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS**

La primera condición para la presentación sistemática y comparable de los datos obtenidos es la de disponer de una clasificación adecuada de las especialidades farmacéuticas. Por ello hemos utilizado la clasificación Anatómica-Químico-Terapéutica (Anatomical Therapeutic Chemical Classification, ATC). Esta clasificación se basa en la "Clasificación Anatómica de la European Pharmaceutical Market Research Association (EPHmRA) y el International Pharmaceutical Market Research Group (IPMRG). Esta es la clasificación generalmente utilizada para la realización de estudios nacionales e internacionales. En este sistema, los medicamentos son divididos en 14 grupos principales: Primer nivel. Posteriormente son subdivididos en un segundo y un tercer nivel, que son subgrupos terapéuticos.

El sistema de clasificación ATC ha sido modificado por el Nordic Council on Medicines mediante la adición de un cuarto y quinto nivel. El cuarto nivel es un subgrupo químico-terapéutico y el quinto hace referencia a la entidad química, con lo que se pueden hacer estudios de utilización de medicamentos más detallados. (Nordic Council on Medicines, 1986a)

Los Antidiabéticos quedan clasificados de la siguiente manera:

A 10	FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS
A 10 A	INSULINAS Y OTROS ANTIDIABÉTICOS PARENTERALES
A 10 A A	INSULINAS
A 10 B	ANTIDIABÉTICOS ORALES
A 10 B A	BIGUANIDAS
A 10 B B	SULFONAMIDAS, DERIVADOS DE LA UREA
A 10 B C	SULFONAMIDAS, HETEROCÍCLICOS.

#### **1.4. DOSIS DIARIA DEFINIDA**

Para comparar el consumo de medicamentos de un país a otro o de un período a otro en un mismo país, se utiliza la Dosis Diaria Definida (DDD), unidad establecida por el Drug Utilization Research Group (DURG), de la Oficina Regional Europea de la OMS (Nordic Council on Medicines, 1986b). En la tabla XI están las DDDs de los fármacos antidiabéticos utilizados

en Extremadura.

**Tabla XI.** DDDs de los fármacos antidiabéticos utilizados en Extremadura (Nordic Council on Medicines 1986b).

---

<u>Fármaco</u>	<u>DDD</u>
Insulinas	40 UI
Fenformina	0,1 g
Metformina	2 g
Buformina	0,2 g*
Glibenclamida	10 mg
Clorpropamida	0,375 g
Tolbutamida	1,5 g
Glibornurida	38 mg
Carbutamida	0,75 g
Glipizida	10 mg
Gliquidona	60 mg
Gliclazida	0,16 g
Acetohexamida	0,5 g*
Glipentida	10 mg*

---

\* DDD definida por los autores.



Esta unidad es la dosis diaria media del fármaco en su principal indicación. El número de DDDs consumidas se expresa por 1000 habitantes y por día, y proporciona una estimación del número de pacientes que han sido tratados con un fármaco dado.

La DDD es una unidad técnica de medida que permite comparaciones entre distintos países y dentro de un mismo país entre períodos de tiempos distintos, independientemente de variaciones en los precios y en la composición ponderal de las especialidades farmacéuticas.

En modo alguno se considera que la DDD sea la dosis "recomendada" del fármaco, sino tan sólo un valor "medio" establecido de manera arbitraria, en función de las recomendaciones del laboratorio preparador, de las recomendaciones de los libros de texto y de la experiencia acumulada de cada producto (Nordic Council on Medicines, 1986b).

En nuestro caso expresamos las DDDs, como DDDs por 1000 beneficiarios de cada colectivo de asistencia sanitaria y día (DBD).

La fórmula para el cálculo de las DBDs es la siguiente (Instituto Nacional de la Salud, 1989):

$$\text{DBDs} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de UDE} \times \text{n}^\circ \text{ FF/E} \times \text{C/FF} \times 1000 \text{ beneficiarios}}{\text{DDD} \times \text{n}^\circ \text{ beneficiarios} \times 365 \text{ días}}$$

nº de UDE: Número de unidades dispensadas en envases en un año.

nº FF/E: Número de formas farmacéuticas por envase.

C/FF: Contenido en principio activo por forma farmacéutica en las mismas unidades que la DDD.

DDD: Dosis diaria definida del principio activo en cuestión, en las mismas unidades que la anterior.

nº de beneficiarios: El número de beneficiarios del colectivo de asistencia sanitaria en estudio de la región, provincia o país cuyo consumo se está estudiando, y que potencialmente podrían haber recibido el medicamento en cuestión.

Si se van a obtener las DBDs de varios colectivos de asistencia sanitaria, como en nuestro caso, en la misma comunidad, provincia, región o país en el mismo periodo de tiempo, es posible simplificar los cálculos utilizando como factor común la constante de población y tiempo (Kpt):

$$\text{Kpt} = \frac{1000 \text{ beneficiarios}}{\text{n}^\circ \text{ beneficiarios} \times 365 \text{ días}}$$

y obtener una fracción variable de cada medicamento que llamaremos  $V_m$ :

$$V_m = \frac{n^{\circ} \text{ UDE} \times n^{\circ} \text{ FF/E} \times C/\text{FF}}{\text{DDD}}$$

con lo que las DBDs de un determinado medicamento sería:

$$\text{DBD} = \text{Kpt} \times V_m$$

nosotros hemos obtenidos en todos los casos los valores referidos a 365 días.

### **1.5. UTILIZACIÓN RELATIVA (UR).**

Es el resultado de dividir las DBDs de los antidiabéticos orales por las DBDs de las insulinas (Andrew, 1982).

$$\text{UR} = \frac{\text{DBDs antidiabéticos orales}}{\text{DBDs insulinas}}$$

## **2. HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN**

Se realizó una encuesta-cuestionario que constaba de tres casos modelos diseñados para que los médicos encuestados nos dieran su opinión sobre la elección terapéutica, que cubría desde la dieta exclusivamente a la insulina.

Este modelo de cuestionario (ver Anexo I) fué elegido, debido a que ya había sido utilizado y contrastado ampliamente por otros autores con la misma finalidad. (Griffiths y col., 1986).

## ANEXO I

## Caso 1

Especialidad:

Varón de 48 años, con polidipsia y poliuria. Glucosuria: ++, sin proteinuria y con una glucemia, determinada con una muestra recogida al azar, de 18 mmol/l (324 mg%). Trabaja como administrativo. Con sobrepeso (89 Kg, 175 cm). Después de seguir durante 6 semanas una dieta para diabéticos (1500 cal) consiguió perder 5 Kg, su sintomatología ha desaparecido, su orina de la mañana no contiene glucosa, y la de medio día sólo trazas. La glucemia basal fué de 9,5 mmol/l (171 mg%), la glucemia antes del almuerzo, a las 12 horas, fué de 12,5 mmol/l (225 mg%). Sin antecedentes familiares de diabetes. Reflejos (tendón de Aquiles) y fondo ocular normales.

¿Qué alternativa terapéutica elegiría? (escoger una sola alternativa):

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Insulina + dieta.  | <input type="checkbox"/> Sulfonilurea + dieta.                                |
| <input type="checkbox"/> Biguanida + dieta.   | <input type="checkbox"/> Sulfonilurea + biguanida + dieta.                    |
| <input type="checkbox"/> Continuar igual, y quizás intensificar el régimen dietético. | <input type="checkbox"/> Otra combinación o alternativa por favor, indíquela: |

## Caso 2

Especialidad:

Mujer de 76 años, aquejada de prurito vulvar y poliuria. Con glucosuria, sin proteinuria y con una glucemia, determinada en una muestra recogida al azar, de 18 mmol/l (324 mg%). Con sobrepeso (82 Kg, 159 cm), mentalmente alerta, incapacitada físicamente por una intensa osteoartritis de cadera. Después de seguir una dieta para diabéticos, de 1200 cal, durante 4 semanas consiguió perder 1 Kg de peso, sus síntomas persisten, la glucemia en ayunas era de 14 mmol/l (252 mg%), antes del almuerzo, a las 12 horas, era de 16 mmol/l (288 mg%), y tanto la orina de la mañana como la de la tarde contenían glucosa: ++. Su hermana y su madre desarrollaron diabetes con la edad. Su visión es normal, la oftalmoscopia muestra pocos microaneurismas. Los reflejos del tendón de Aquiles estaban disminuidos, pero presentes.

¿Que alternativa terapéutica elegiría? (escoger una sola alternativa):

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Insulina + dieta.  | <input type="checkbox"/> Sulfonilurea + dieta.                                 |
| <input type="checkbox"/> Biguanida + dieta.   | <input type="checkbox"/> Sulfonilurea + biguanida + dieta.                     |
| <input type="checkbox"/> Continuar igual, y quizás intensificar el régimen dietético. | <input type="checkbox"/> Otra combinación o alternativa, por favor, indíquela: |

## Caso 3

Especialidad:

Mujer de 63 años que se queja de fatiga y de no sentirse bien. Ha estado a dieta para diabéticos durante 2 años, y ha estado bien controlada a base de glibenclamida 20 mg/día y dieta. Por otra parte se ha adaptado y trabaja a tiempo parcial en una tienda. Durante los últimos 2 meses la glucosuria ha ido aumentando a pesar de cuidar su dieta. Ha perdido peso (peso actual: 61 Kg, 155 cm). No hay signos de infección urinaria ni de ningún otro tipo de infección. Reflejos (tendón de Aquiles) y fondo ocular normales. Glucemia en ayunas de 12,5 mmol/l (225 mg%), la orina de la mañana contenía glucosa: ++, pero no acetona ni proteínas.

¿Que alternativa terapéutica elegiría? (escoger una sola alternativa):

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Insulina + dieta.  | <input type="checkbox"/> Cambiar a otra sulfonilurea, continuar con la dieta.  |
| <input type="checkbox"/> Biguanidas + dieta.  | <input type="checkbox"/> Sulfonilurea + biguanida + dieta.                     |
| <input type="checkbox"/> Continuar el tratamiento presente, quizás intensificar el régimen dietético. | <input type="checkbox"/> Otra combinación o alternativa, por favor, indíquela: |

### 3. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA DIABETES

Los estudios epidemiológicos que se han llevado a cabo sobre esta enfermedad en España han sido circunscritos a áreas concretas, por lo que la prevalencia real se desconoce. No obstante, en uno de los más amplio de ellos (Pallardo Sánchez y col., 1980), se admite que la morbilidad por diabetes conocida en España es del orden del 10 por mil, y es más frecuente en la mujer que en el varón, y más en la población urbana que en la rural, y en el caso de nuestra comunidad autónoma se encuentra entre el 8,1 por mil de Cáceres y el 9,1 por mil de Badajoz, pero dado que el método utilizado para su realización fué mediante encuestas a los médicos, probablemente no permite más que una estimación cuantitativa. En un trabajo posterior (Figuerola y col., 1988) se encuentra una prevalencia para Extremadura del 16,4 por mil, siendo para Badajoz de un 19,4 por mil y para Cáceres de un 11,8 por mil.

Respecto a la mortalidad por diabetes, y referidos al año 1985, tenemos las siguientes tasas de mortalidad por 100.000 habitantes (Instituto Nacional de Estadística, 1988b):

	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>	<u>Ambos sexos</u>
<b>Badajoz</b>	18	40	29
<b>Cáceres</b>	16	44	30
<b>Extremadura</b>	19	37	29

En lo que respecta a la mortalidad, el documento base para conocer las tasas es el certificado de defunción, y es un hecho conocido en que en él no siempre se expresan las causas subyacentes de fallecimiento.

Alrededor del 10% de los diabéticos tienen una diabetes mellitus tipo I y en el tipo II se encuadran aproximadamente el 85% de los casos (Baker y Farland, 1984). El grupo de diabetes mellitus denominado otros tipos de diabetes probablemente supone menos del 5% de los casos (Winter y col., 1987).

La mayoría de los casos de diabetes no insulino dependientes ó tipo II se producen a partir de los 40 años (Garber, 1987), mientras que la diabetes tipo I se suele producir antes de los 25 años (Mahler, 1986).

La morbilidad hospitalaria por diabetes, más que hablarnos de la prevalencia e incidencia generales de la diabetes, nos hablaría de la gravedad de la enfermedad. Ante la falta de datos fiables sobre la diabetes, nos ha parecido oportuno reflejarla aquí. (Instituto Nacional de Estadística, 1988c):

	<u>Prevalencia</u>	<u>Incidencia</u>
<b>Badajoz</b>	129	99
<b>Cáceres</b>	84	45
<b>Extremadura</b>	112	78
<b>España</b>	89	64

Los valores son tasas por 100.000 habitantes.

#### **4. FENOTIPO OXIDATIVO EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA**

##### **4.1. POBLACIÓN ESTUDIADA**

El estudio ha sido realizado en una muestra de diabéticos de nuestra Comunidad Autónoma y de la Comunidad Autónoma de Galicia.

Todos ellos, previamente a la realización del estudio, fueron informados de los objetivos del mismo, características y forma de realización; mostrando todos su consentimiento por escrito, tal como se determina en la declaración de Helsinki, realizada por la Asamblea Médica Mundial, sobre estudios e investigaciones llevadas a cabo con seres humanos (Helsinki, Finlandia, junio 1.964) y revisada por la XIX Asamblea Médica Mundial (Tokio; Japón, octubre 1.975) y la XXV Asamblea Médica Mundial (Venecia, Italia, octubre 1.983). Para ajustarse a la legislación española vigente (Real decreto 944/1.978 de 14 de abril y orden ministerial de 3 de agosto de 1.982), en los protocolos se recogían todos los datos de los sujetos estudiados, se incluía el consentimiento del sujeto por escrito y consentimiento informado ante testigo (Anexo II).

El estudio se realiza en 146 pacientes de los cuales 68 eran varones (46,6%) y 79 hembras (53,4%). La edad media es de  $62,7 \pm 13,4$  años, oscilando entre 16 y 88 años.

Las profesiones de los voluntarios son en su mayoría las de agricultores, jubilados y amas de casa.



ANEXO II

**CONSENTIMIENTO DEL SUJETO POR ESCRITO:**

Nombre y apellidos:

Protocolo del Ensayo Clínico autorizado número:

**DECLARO QUE:**

Se me ha solicitado participar en el ensayo clínico de referencia, durante el cual me será administrado un medicamento en investigación.

Antes de prestar mi consentimiento, firmando este documento, he sido informado por el investigador principal Don.....del proyecto de investigación del que se trata, del tipo de medicación que va a serme administrado, de sus posibles efectos beneficiosos y también de sus inconvenientes, riesgos y reacciones adversas que pueden presentarse, de otras posibilidades existentes de tratamiento, de los propósitos del mencionado estudio y de la metodología con que va a ser llevado el mismo, así como de que por prestar mi colaboración libre y voluntariamente puedo suspenderla en cualquier momento que lo desee.

También se me ha informado de que para mi protección en el desarrollo del estudio dispondré de la asistencia médica y sanitaria adecuada y de los tratamientos complementarios que necesite y de que se tomarán con el protocolo del ensayo todas las medidas apropiadas para que el estudio esté debidamente controlado.

Firmado: El interesado.

Recibí: El investigador.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE ANTE TESTIGO:**

Paciente:

Protocolo del Ensayo Clínico autorizado número:

Don ....., como investigador principal del protocolo arriba mencionado, en presencia del testigo Don....., documento nacional de identidad número....., con esta fecha informa al paciente en relación al proyecto de investigación que se va a realizar y en el que va a incluirse el tipo de medicación que va a ser administrado, de sus posibles efectos beneficiosos y también de sus posibles inconvenientes, riesgos y reacciones adversas que pueden presentarse, de otras posibilidades existentes de tratamiento, de los propósitos del mencionado estudio y de la metodología con que va a ser llevado el mismo, así como de que por prestar mi colaboración libre y voluntariamente puedo suspenderla en cualquier momento que lo desee.

También se me ha informado de que para mi protección en el desarrollo del estudio dispondré de la asistencia médica y sanitaria adecuada y de los tratamientos complementarios que necesite y de que se tomará con el protocolo del ensayo todas las medidas apropiadas para que el estudio esté debidamente controlado y el paciente protegido.

Firmado: El testigo.

Firmado: El investigador.

#### 4.2. RECOGIDA DE DATOS

Para que toda la información recogida sobre los datos de los voluntarios fuera lo más homogénea posible, se confeccionó un protocolo donde se incluyeron el mayor número de datos que tuvieran alguna relación con el metabolismo o eliminación de fármacos, así como todos aquellos propios de identificación o los que tuvieran alguna posible influencia, como factores ambientales, además de incluir los consentimientos firmados de participantes y testigos.

##### 4.2.1 FILIACIÓN

Constan los datos de identificación, tales como nombre y apellidos, fecha y lugar de nacimiento, domicilio, profesión, edad, estado civil. Con todo ello se puede identificar y localizar a cada sujeto y hacer distribución de porcentajes referentes al origen geográfico, profesión, así como clasificaciones de grupos en relación a la edad o el sexo.

##### 4.2.2 ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERSONALES

Además de las edades y lugar de nacimiento de padres y hermanos, se recoge a su vez la existencia de enfermedades hereditarias; especialmente aquellas que estén relacionadas con patología hepática o renal.

Se recogen asimismo, antecedentes patológicos de cada sujeto, sobre todo hepáticos y renales.

#### 4.2.3 EXPLORACIÓN FÍSICA

A cada sujeto en estudio se le realizó previamente una exploración rutinaria consistente en:

- Registro de peso y talla
- Presión arterial y pulso radial

Con todo ello se pretendía descartar alguna anomalía existente, que pudiera afectar los resultados de la prueba o suponer un riesgo para el propio individuo.

#### 4.2.4 HÁBITOS

En el protocolo se recogen los hábitos más frecuentes en nuestro medio, tales como :

- Consumo de tabaco : número de cigarrillos / día.
- Consumo de bebidas alcohólicas : cc de etanol / semana .
- Consumo de café : número de tazas / día.
- Consumo de bebidas estimulantes : cc / día.
- Consumo de anticonceptivos en mujeres.
- Consumo esporádico de fármacos : Tipo / frecuencia.

En el Anexo III reflejamos la copia del protocolo de recogida de datos.

ANEXO III

DIABETES MELLITUS Y TEST DE HIDROXILACIÓN DE LA DEBRISOQUINA

Nombre y apellidos: Sexo:  
Fecha y lugar de nacimiento: Teléfono:  
Dirección:  
Padres (Edad y lugar de nacimiento):  
  
Hermanos (Edad y lugar de nacimiento):  
  
Enfermedades hereditarias en la familia:  
  
Enfermedades pasadas o presentes relevantes:  
  
Alergias: Duración de la menstruación:  
Ciclo menstrual (Duración):  
Fecha de inicio de la última menstruación:  
Trastornos perimenstruales (Alteraciones físicas y/o psíquicas):  
  
Anticonceptivos hormonales (Tipo):  
  
Fármacos utilizados en la actualidad (Frecuencia y dosis):  
  
Tabaco (Número de cigarrillos, de puros o de pipas): Alcohol (Tipo y cantidad):  
Bebidas estimulantes (Café, te, refrescos de cola; cantidad y frecuencia):  
  
Presión sanguínea: Frecuencia pulso:  
Auscultación cardíaca: Otros aspectos relevantes:  
  
Toma de DBQ (Fecha y hora): Observaciones:  
Volumen de Orina recogido hasta las.....horas:.....ml.  
  
Tipo de diabetes: Tiempo de evolución: Motivo del diagnóstico:  
  
¿Antecedentes familiares de diabetes?:  
¿Hace ejercicio físico?:  
¿Cada cuanto tiempo se controla?: ¿Estricta o esporádicamente?:  
¿Sigue algún tipo de dieta?:  
Tratamiento actual de la diabetes (dosis, pauta y duración):  
  
Efectos adversos:  
  
Tratamientos anteriores de la diabetes (dosis, pauta y duración): ¿Por qué cambió?:  
  
Otra medicación actual (fármaco(s), dosis, pauta y duración):  
  
Glucemia basal: Función renal (Cr/CICr): Glucosuria:  
  
Complicaciones de la diabetes:  
  
Observaciones:

#### 4.3. RECOGIDA DE MUESTRAS

Una vez escogidos los pacientes diabéticos, cumplimentado el protocolo y tras detallar las instrucciones referentes a la realización de la prueba, se realizó la misma, siguiendo las directrices marcadas por otros autores en cuanto a la dosis a administrar y el tiempo de recogida de muestras (Mahgoub A y col.1977, Evans DAP y col.1980) habiéndose comprobado que la orina recogida entre 8 y 12 horas tras la ingesta es la más idónea para el cálculo del índice metabólico.

A todos los sujetos se les administró un comprimido de Declinax® (Roche), conteniendo 12,5 mg de debrisoquina hemisulfato, equivalentes a 10 mg de debrisoquina base. Como describieron Barbeau y cols. en 1.985, comprobamos previamente en otros trabajos realizados por nuestro grupo, que la prueba podía ser realizada por la noche, para lo cual se administra el comprimido de Declinax®, con un poco de agua, tomando la precaución de que el sujeto esté sin ingerir alimentos las 4 horas anteriores y se mantenga en ayuno hasta 1 hora después de tomar el comprimido. La vejiga se evacua previamente a la toma del comprimido, a fin de que la recogida sea solamente de la orina producida durante la noche, tras un periodo mínimo de 8 horas y máximo de 12 horas utilizando para ello un bote colector de orina de 24 horas con capacidad para 2250 ml y que fue suficiente en todos los casos.

#### 4.3.1 ALMACENAMIENTO Y CONSERVACIÓN DE LAS MUESTRAS

La orina es recogida, como se ha comentado, en botes colectores de plástico para orina de 24 horas. Posteriormente, se mide el volumen total de cada orina y se envasan 20 ml de cada una de las muestras en dos viales rotulados y etiquetados para identificación; conservándose a  $-20^{\circ}$  C hasta el momento de su procesamiento.

Se ha comprobado que la orina así conservada mantiene íntegramente las concentraciones de los fármacos, no alterándose los índices metabólicos al cabo del tiempo (Steiner y cols.1987).

#### 4.3.2. TÉCNICA ANALÍTICA

El procedimiento analítico que utilizamos para determinar las cantidades de debrisoquina y 4-hidroxidebrisoquina en orina, es una técnica de derivatización con acetilacetona y extracción de los derivados pirimidínicos, por cromatografía de gases con detector de ionización de llama de hidrógeno; es una modificación de la técnica de Lennard y cols 1.977.

El procesamiento de las muestras se realiza como sigue:

- Una vez depositada la muestra de orina (1ml) en los tubos, colocaremos éstos en un baño a  $37^{\circ}$ C durante 30 minutos, para

mantener todas las muestras a la misma temperatura y para redissolver las sustancias que queremos determinar. Seguidamente se añade a los tubos 0,5 ml de una solución de bicarbonato sódico saturado. A continuación se agrega a cada tubo 0,5 ml de metanol.

-Posteriormente, se le añaden 75  $\mu$ l de guanoxan. El guanoxan se utiliza como estandar interno y por lo tanto va a servir de referencia a la hora de cuantificar las concentraciones de debrisoquina y metabolito. Posteriormente se tapan los tubos y se agitan durante 15 segundos en vortex.

- Se agrega a cada tubo 0,5 ml de acetilacetona . Se colocan las muestras en un baño con agitación a 50°C durante 16 horas para que se produzca la reacción de derivatización.

-Tras la incubación deben extraerse los compuestos pirimidínicos formados. Para separarlos de los residuos orgánicos, se le añade a cada muestra 6 ml de dietiléter. A continuación se cierran los tubos y se colocan en un agitador de volteo, agitándose durante 8 minutos a una velocidad de 60 giros por minuto.

-Una vez agitados, se dejan reposar unos instantes formándose dos fases: la superior transparente que es la fase éter, y la inferior amarillenta es la fase acuosa. Se extrae la fase éter, trasvasando dicha fase a tubos cónicos de vidrio de 15 ml. Se añaden, 0,3 ml de HCL 4M. Se tapan y se agitan los tubos durante 15 segundos en un vortex.

-Se dejan reposar unos segundos, formándose de nuevo dos fases: la superior etérea y la inferior acuosa. Se trasvasa nuevamente la fase acuosa a tubos cónicos de vidrio de 6 ml. Los posibles restos

de la fase etérea que se hubieran podido trasvasar, junto con la fase acuosa, se eliminan colocando los tubos en un baño a 56°C durante 15 minutos.

-Una vez evaporados los restos de éter, se añaden 0,4 ml de NaOH 4M. Posteriormente se le agrega el solvente orgánico, que sirve de soporte para la inyección en el cromatógrafo de los derivados, que en este caso es el disulfuro de carbono, añadiéndose 40 µl con microjeringa de vidrio. Se tapan los tubos y se agitan en vortex durante 15 segundos. Por último se centrifugan las muestras 5 minutos a 200 x g , para concentrar el disulfuro de carbono con los componentes pirimidínicos que van a ser detectados por el cromatógrafo.

-Una vez concluido todo el proceso, se inyectan 2 µl de la muestra obtenida, en el cromatógrafo, teniendo la precaución de no aspirar nada del sobrenadante.

#### 4.3.3. REACTIVOS Y MATERIALES UTILIZADOS

- Bicarbonato sódico, Merck
- Metanol, Merck
- Guanoxan, Pfizer.
- Acetilacetona, Merck.
- Dietiléter, Merck.
- Acido clorhídrico, Merck.
- Hidróxido sódico, Merck.
- Disulfuro de carbono, Merck.



Los materiales utilizados en el procesamiento de las muestras son:

- Botes colectores de orina de plástico, con capacidad de 2.250 ml.
- Pipetas automáticas de volumen regulable.
- Tubos de vidrio con tapón de rosca con cubierta de teflón de 16 ml de capacidad.
- Tubos cónicos de vidrio de borde superior esmerilado, para adaptar tapón de vidrio, de 6 y 15 ml de capacidad.
- Microjeringas de vidrio de 10 y 100  $\mu$ l
- Pipetas graduadas de vidrio de 1 ml de capacidad.

#### 4.3.4. APARATOS

- Agitador tipo vortex, marca Super-Mixer, modelo 1291.
- Agitador de volteo, marca Heidolph, modelo Reax 2.
- Baño con agitación, marca Selecta, modelo Unitronic 320
- Centrifugadora, marca Heraeus, modelo Piccolo 702.
- Vitrina extractora de gases, marca Captair, modelo 4007A.
- Cromatógrafo de gases, marca Varian, modelo 2440-10.

El cromatógrafo de gases, consta de un inyector, una columna de vidrio de 2 m de longitud y de 3 mm de diámetro, con un relleno de 3% de OV225, sobre una base de Chromosorb WHP 100/120. Terminando en un detector de ionización de llama de hidrógeno con una detectabilidad de  $9 \times 10^{-13}$  g/s, una sensibilidad de 0.01 culombios/g y una linealidad de  $3 \times 10^7$ .

Las condiciones de funcionamiento son: temperatura de 250°C constantemente mantenida en el inyector, columna y detector; unos flujos de gases constantes de 60 ml/minuto el hidrógeno, 50 ml/minuto el nitrógeno y 240 ml/minuto el aire sintético puro. Los gases utilizados son:

- Hidrógeno tipo H-48 con presión de salida de 4 bar.
- Nitrógeno tipo C-50 con presión de salida de 4 bar
- Aire sintético puro con presión de salida de 3 bar.

Registrador marca Varian Aerograf, modelo A-25 de la serie 9245, utilizándose con una velocidad del papel de 1 cm/minuto.

#### 4.3.5. CÁLCULO DEL ÍNDICE METABÓLICO

El fenotipo metabólico de un sujeto se determina basándose en la eliminación renal del fármaco original y de sus metabolitos. En el caso de debrisoquina, consiste en determinar eliminación renal o determinación de las concentraciones urinarias de debrisoquina y 4-hidroxidebrisoquina.

#### 4.3.6. TIEMPO DE RETENCIÓN

Para identificar los picos nos basamos en el tiempo de retención, que es el tiempo que tarda en aparecer un pico tras la inyección en el cromatógrafo y que se debe al retraso que sufre cada sustancia a su paso por la columna hasta llegar al detector (Lennard y col., 1977). Estos tiempos son: 1,2 minutos para debrisoquina, 2,8 minutos para guanoxan y 3,2 minutos para la 4-hidroxidebrisoquina. Siendo el pico de debrisoquina el más difícilmente identificable, ya que pueden formarse derivados que poseen un tiempo de retención similar, por ello deben extremarse las precauciones durante la ejecución de la técnica.

Un buen método para determinar dicho tiempo de retención, es procesar una orina blanco, es decir una orina de un sujeto que no haya ingerido ninguna de las sustancias que queremos medir, café, alcohol o bebidas estimulantes o medicamentos; de este modo obtendremos un cromatograma blanco y podemos fijar los picos formados por las sustancias existentes en la orina o por los artefactos producidos por la técnica. Posteriormente reanalizaremos la misma orina, pero añadiéndole cada vez una de las sustancias que queremos determinar, repitiendo el procesamiento varias veces, modificando las condiciones, para poder fijar los tiempos de retención y las condiciones de reproductibilidad de la técnica.

#### 4.3.7. MEDICIÓN DE LOS CROMATOGRAMAS

Una vez identificados los picos que queremos cuantificar mediremos la longitud de dichos picos . A fin de que la medida resulte lo más homogénea posible, mediremos la longitud de la bisectriz del ángulo formado en el vértice del pico hasta el punto en que dicha bisectriz corta la línea base. Para ello trazaremos la línea base , trazaremos la bisectriz del vértice del pico, pasando a continuación a medir su longitud.

Hemos comprobado la corrección de este método, conectando el cromatógrafo en paralelo al citado Recorder y a un integrador Spectra Physics, modelo SP 4290, el cual calculaba el área bajo la curva de los cromatogramas, no variando los resultados en nada con los obtenidos con nuestro método de medición.

#### 4.3.8. RECTA PATRÓN

Para transformar las unidades de longitud en concentraciones, utilizamos una recta patrón. Para su elaboración, tomamos una orina blanco y le añadimos cantidades conocidas del fármaco y su metabolito y posteriormente se someten a todo el proceso analítico. Con ello habremos obtenido unos cromatogramas que se medirán según se ha referido anteriormente. Las longitudes, obtenidas en milímetros, de los picos de los cromatogramas, las dividimos por la longitud del pico del estándar interno utilizado en la técnica, de este modo

operaremos con un cociente, en el que el divisor es una sustancia siempre constante y exacta, por lo que obviaremos las posibles variaciones debidas a errores derivados de la técnica.

Con los resultados de esos cocientes, relacionando la altura del pico obtenida en cada muestra con su correspondiente concentración, obtendremos la recta patrón.

#### 4.3.9. CUANTIFICACIÓN DE ORINAS

Con los cromatogramas de las orinas problema, realizaremos los mismos cálculos y operaciones citados anteriormente. Con los cocientes obtenidos, al llevarlos a la recta patrón, obtendremos las concentraciones correspondientes que expresamos en  $\mu\text{mol/l}$ .

#### 4.3.10. FÁRMACO RECUPERADO EN ORINA

Para saber el porcentaje de fármaco que se elimina por orina, ya sea metabolizado o sin metabolizar, tenemos que tener en cuenta: el volumen de orina recogido, la concentración de fármaco y metabolito obtenida, y la cantidad de fármaco que hemos administrado al sujeto. Así obtendremos que el porcentaje de fármaco o metabolito eliminado será igual al volumen de orina, por la concentración de dichas sustancias, dividido por la cantidad de fármaco administrado:

$$\% \text{ de fármaco o metabolito} = \frac{\text{volumen de orina} \times [\text{sustancia}]}{\text{fármaco administrado}}$$

#### 4.3.11. ÍNDICE METABÓLICO

Es la razón existente entre el porcentaje de fármaco eliminado en la orina sin metabolizar y el porcentaje de fármaco metabolizado:

$$IM = \frac{\text{Porcentaje de fármaco en orina sin metabolizar}}{\text{Porcentaje de metabolito en orina}}$$

### 5. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Se ha realizado un estudio descriptivo, tomando como valores típicos más representativos la media aritmética como medida de centralización y la desviación estándar como medida de dispersión. Por otra parte, hemos realizado un estudio estadístico diferencial con objeto de detectar posibles diferencias entre la población sana y los grupos problema respecto al índice metabólico, para ello hemos utilizado el test de Anova no paramétrico de una vía.

Así mismo hemos obtenido una estimación puntual y por intervalos de confianza, al 95%, para las proporciones de respuestas sobre los hábitos terapéuticos.

RESULTADOS

## **1. UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS**

### **1.1. INSULINAS (A 10 A A).**

#### ***Badajoz :***

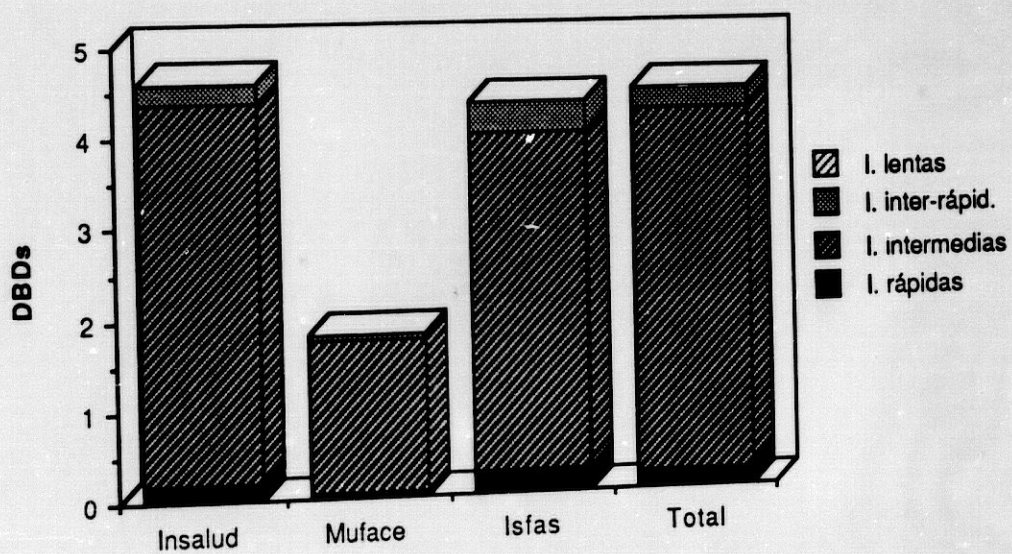
La tabla VII muestra los valores calculados en DBDs de los consumos de insulinas en el Insalud, Muface, Isfas y en el total de la población constituido por estos tres colectivos. Como podemos observar el mayor consumo se da en las insulinas de acción intermedia, A 10 AA 02 (4,07 DBDs), mientras que el menor consumo, prácticamente testimonial, se da entre las de acción lenta, A 10 A A 04 (0,004 DBDs), destacando que este tipo de insulina se consume única y exclusivamente en el Insalud. La figura 1 es una representación en diagrama de barras de los valores de la tabla VII.

Respecto al consumo por colectivos es de destacar el menor uso de las insulinas por parte de Muface (1,82 DBDs), mientras que en Isfas (4,34 DBDs), Insalud (4,61 DBDs) y en la población total (4,48 DBDs), el consumo es prácticamente del mismo nivel y uniforme.



**Tabla VII.** Utilización de insulinas en la provincia de Badajoz, expresada en DBDs.

	<b>Insalud</b>	<b>Muface</b>	<b>Isfas</b>	<b>Total</b>
Insulinas rápidas	0,20	0,07	0,25	0,19
Insulinas intermedias	4,18	1,66	3,77	4,07
Insulinas inter.-rápidas	0,22	0,08	0,32	0,22
Insulinas lentas	0,004	-	-	0,004
<b>Totales</b>	<b>4,61</b>	<b>1,82</b>	<b>4,34</b>	<b>4,48</b>

**Figura 1.** Utilización de insulinas en la provincia de Badajoz, expresada en DBDs.

**Cáceres :**

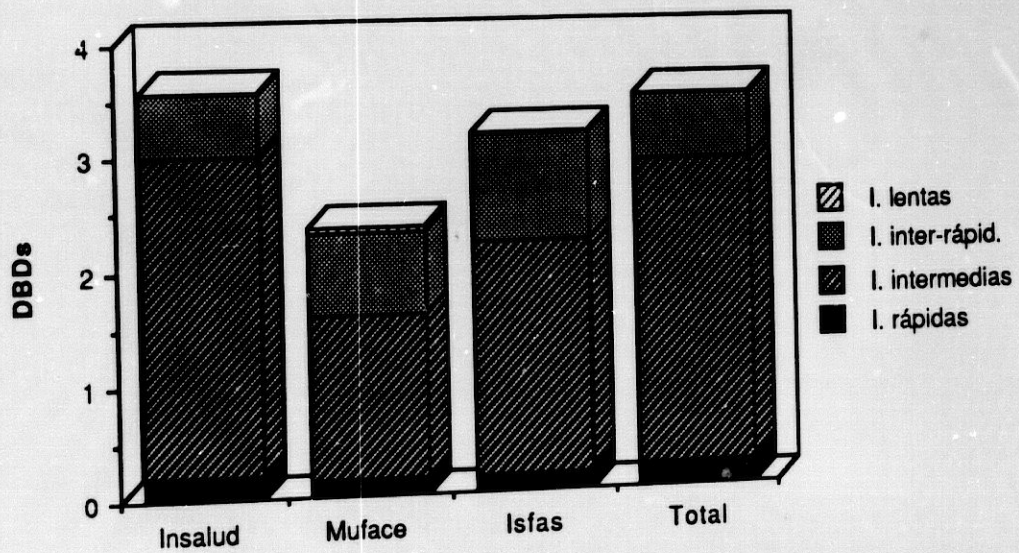
En la tabla VIII podemos observar los valores obtenidos en DBDs del consumo de insulinas en los tres colectivos y en la población total. Se observa que el mayor consumo se da entre las insulinas de acción intermedia, A 10 A A 02 (2,72 DBDs), mientras que el menor consumo se da entre las de acción lenta, A 10 A A 04 (0,007 DBDs).

Respecto al consumo por colectivos, el menor corresponde a Muface (2,35 DBDs), pero su diferencia frente a los otros colectivos (Insalud: 3,58 DBDs, Isfas: 3,17 DBDs y población total: 3,52 DBDs) es menor que en el caso de Badajoz.

La figura 2 es una representación en diagrama de barras de los valores de la tabla VII.

**Tabla VIII.** Utilización de insulinas en la provincia de Cáceres, expresada en DBDs.

	<b>Insalud</b>	<b>Muface</b>	<b>Isfas</b>	<b>Total</b>
Insulina rápidas	0,20	0,16	0,16	0,19
Insulinas intermedias	2,80	1,42	2,05	2,72
Insulinas inter.-rápidas	0,58	0,74	0,96	0,59
Insulinas lentas	0,006	0,03	0,002	0,007
<b>Totales</b>	<b>3,58</b>	<b>2,35</b>	<b>3,17</b>	<b>3,52</b>

**Figura 3.** Utilización de insulinas en la provincia de Cáceres, expresada en DBDs.

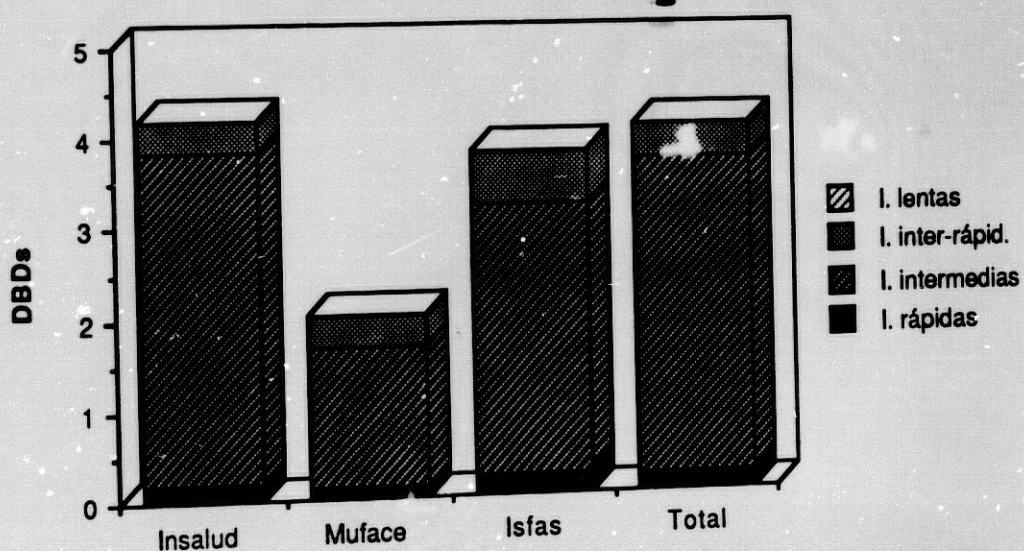
**Extremadura :**

La tabla IX nos muestra los valores encontrados para Extremadura del consumo de insulinas. Como podemos observar, el mayor consumo se da entre las insulinas de acción intermedia, A 10 A A 02 (3,54 DBDs), y el menor entre las de acción lenta, A 10 A A 04 (0,005 DBDs). Cabe destacar que en Muface (2,02 DBDs) es donde menos se utilizan, prácticamente la mitad que en el resto, dándose el mayor consumo en el Insalud (4,21 DBDs).

La figura 3 es una representación gráfica de los valores de la tabla IX.

**TABLA IX.** Utilización de insulinas en Extremadura, expresada en DBDs.

	<b>Insalud</b>	<b>Muface</b>	<b>Isfas</b>	<b>Total</b>
Insulinas rápidas	0,20	0,11	0,21	0,19
Insulinas intermedias	3,64	1,57	3,01	3,54
Insulinas inter.-rápidas	0,36	0,33	0,60	0,37
Insulinas lentas	0,005	0,01	0,001	0,005
<b>Totales</b>	<b>4,21</b>	<b>2,02</b>	<b>3,82</b>	<b>4,10</b>

**Figura 3.** Utilización de insulinas en Extremadura, expresada en DBDs.

## 1.2. ANTIDIABÉTICOS ORALES (A 10 B).

### 1.2.1. BIGUANIDAS (A 10 B A).

#### **Badajoz.**

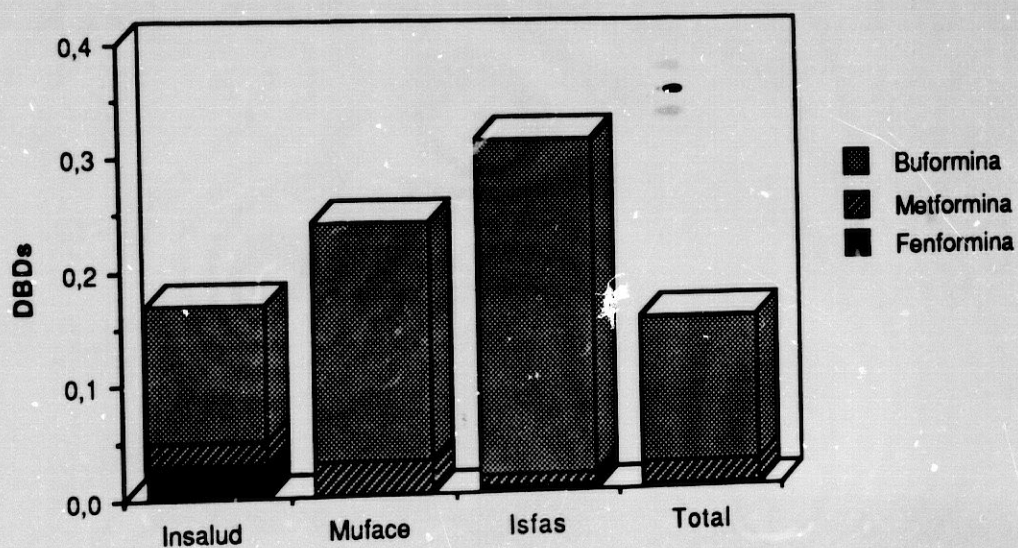
Son, con mucho, los antidiabéticos orales menos utilizados en los tres colectivos (0,18 DBDs). El Insalud es el que menos las utiliza (0,17 DBDs), mientras que Isfas con 0,31 DBDs es el colectivo que más las consume. Muface se encuentra en un lugar intermedio (0,24 DBDs).

La biguanida más utilizada en los tres colectivos es la buformina (0,13 DBDs), estando repartida entre el Insalud con 0,12 DBDs, Muface con 0,21 DBDs e Isfas con 0,30 DBDs. Cabe destacar que la fenformina no se utiliza en Muface, dándose su mayor consumo en el Insalud (0,03 DBDs), mientras que en Isfas el consumo es diez veces menor (0,004 DBDs), y en la población total el número de DBDs es de 0,02. También con 0,02 DBDs está la metformina, pero con un reparto más homogéneo (Insalud, 0,02 DBDs, Muface, 0,03 DBDs e Isfas 0,01 DBDs)

La tabla X nos muestra los valores calculados para Badajoz del consumo de biguanidas. La figura 4 es una representación gráfica de la tabla anterior.

**Tabla X.** Utilización de biguanidas en la provincia de Badajoz, expresada en DBDs.

	<b>Insalud</b>	<b>Muface</b>	<b>Isfas</b>	<b>Total</b>
Fenformina	0,03	-	0,004	0,02
Metformina	0,02	0,03	0,01	0,02
Buformina	0,12	0,21	0,30	0,13
<b>Totales</b>	<b>0,17</b>	<b>0,24</b>	<b>0,31</b>	<b>0,18</b>

**Figura 4.** Utilización de biguanidas en la provincia de Badajoz, expresada en DBDs.

### Cáceres.

También aquí son los antidiabéticos orales menos utilizados (0,24 DBDs). El colectivo que menos las utiliza es el Insalud con 0,24 DBDs, mientras que es el colectivo de Isfas el que más las utiliza con 0,45 DBDs. En Muface el consumo es de 0,25 DBDs.

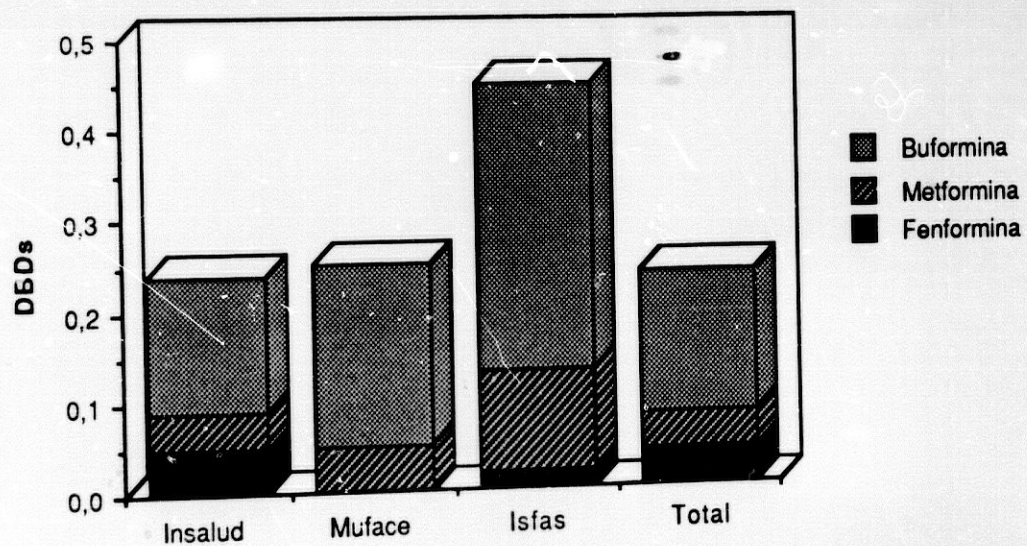
La biguanida más utilizada es la buformina (0,16 DBDs), dándose su mayor utilización entre los beneficiarios del colectivo de Isfas (0,32 DBDs), siendo el Insalud quien menos la utiliza (0,15 DBDs). En Muface el consumo es de 0,20 DBDs.

Tanto la fenformina como la metformina se utilizan de una manera similar (0,04 DBDs). Hay que destacar que la fenformina no se utiliza en Muface, y que su utilización en el Insalud (0,05 DBDs) es dos veces superior a la de Isfas (0,02 DBDs). Respecto a la metformina, el que más la utiliza es Isfas (0,11 DBDs), prácticamente el doble que en el Insalud (0,04 DBDs) e Isfas (0,05 DBDs). Todo esto está recogido en la tabla XI y representado gráficamente en la figura 5.



**Tabla XI.** Utilización de biguanidas en la provincia de Cáceres, en DBDs.

	<b>Insalud</b>	<b>Muface</b>	<b>Isfas</b>	<b>Total</b>
Fenformina	0,05	-	0,02	0,04
Metformina	0,04	0,05	0,11	0,04
Buformina	0,15	0,20	0,32	0,16
<b>Totales</b>	<b>0,24</b>	<b>0,25</b>	<b>0,45</b>	<b>0,24</b>

**Figura 5.** Utilización de biguanidas en la provincia de Cáceres, expresada como DBDs.

### **Extremadura.**

Como era de preveer, según lo visto anteriormente, también en Extremadura las biguanidas son los antidiabéticos orales menos utilizados (0,20 DBDs). El colectivo que más las utiliza es Isfas (0,38 DBDs), y el que menos Insalud (0,20 DBDs). En Muface la utilización es de 0,24 DBDs.

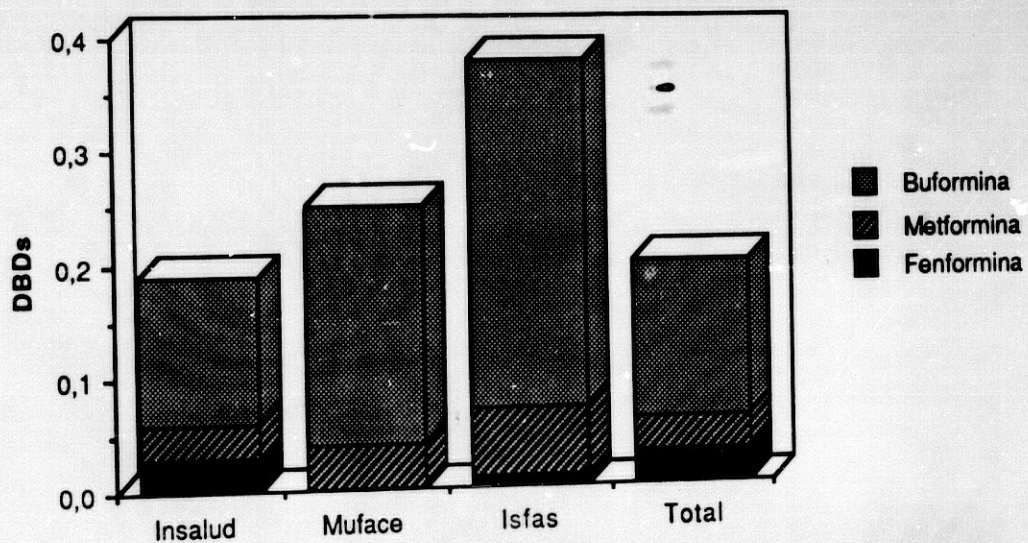
Las biguanidas que menos se utilizan son la fenformina y la metformina, que lo hacen de forma similar (0,03 DBDs). Cabe destacar que la fenformina no se utiliza en Muface, mientras que entre los beneficiarios de Isfas se consumen 0,009 DBDs y entre los del Insalud 0,03 DBDs. La metformina es más utilizada por Isfas (0,06 DBDs) y dos veces menos utilizada por Insalud (0,03 DBDs). En Muface el consumo es de 0,04 DBDs.

La biguanida más utilizada en Extremadura es la buformina (0,14 DBDs), siendo el colectivo de Isfas el que más extensamente la consume (0,31 DBDs), mientras que un consumo tres veces menor se da en el Insalud (0,13 DBDs). En Muface su consumo es de 0,21 DBDs.

La tabla XII muestra los resultados del consumo obtenido en Extremadura, y la figura 6 es su representación en diagrama de barras.

**Tabla XII.** Utilización de biguanidas en Extremadura, expresada en DBDs..

	<b>Insalud</b>	<b>Muface</b>	<b>Isfas</b>	<b>Total</b>
Fenformina	0,03	-	0,009	0,03
Metformina	0,03	0,04	0,06	0,03
Buformina	0,13	0,21	0,31	0,14
<b>Totales</b>	<b>0,20</b>	<b>0,24</b>	<b>0,38</b>	<b>0,20</b>

**Figura 6.** Utilización de biguanidas en Extremadura, expresada en DBDs.

### 1.2.2. SULFONAMIDAS DERIVADAS DE LA UREA (SULFONILUREAS) (A 10 B B).

#### **Badajoz.**

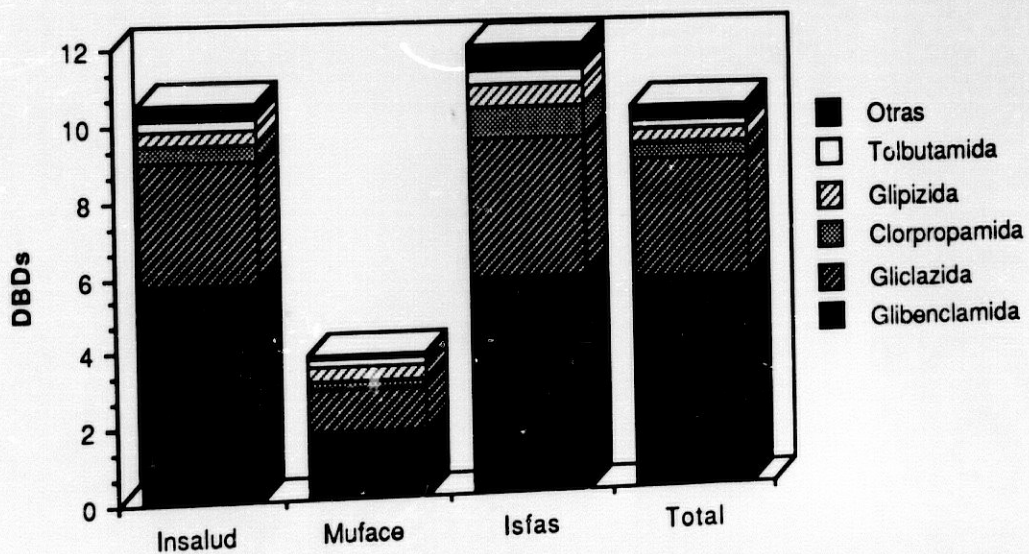
Son los antidiabéticos orales más extensamente usados (10,22 DBDs). El colectivo que más los usa es el de Isfas con 11,96 DBDs, seguido del Insalud con 10,49 DBDs. Muface, sin embargo, las utiliza, aproximadamente tres veces menos (3,65 DBDs).

La sulfonilurea más utilizada es la glibenclamida con 5,56 DBDs. El colectivo que más la utiliza es el Insalud (5,73 DBDs), y en prácticamente igual cuantía, el Isfas (5,71 DBDs). No obstante Muface lo hace tres veces menos (1,78 DBDs). La gliclazida es la siguiente sulfonilurea más utilizada (3,23 DBDs), siendo Isfas quien más la utiliza (3,78 DBDs), seguido del Insalud (3,32 DBDs), y de Muface que lo hace, como en prácticamente todas las demás sulfonilureas, tres veces menos. El resto de las sulfonilureas se utilizan bastante menos. Destacamos que en Badajoz no se utiliza la carbutamida, y que la acetohexamida tiene un consumo prácticamente testimonial (0,002 DBDs).

La tabla XIII nos muestra las DBDs obtenidas para cada sulfonilurea en la provincia de Badajoz, y la figura 7 es una representación gráfica de dicha tabla.

**Tabla XIII** Utilización de sulfonilureas en la provincia de Badajoz, expresada en DBDs.

	<b>Insalud</b>	<b>Muface</b>	<b>Isfas</b>	<b>Total</b>
Glibenclamida	5,73	1,78	5,71	5,56
Clorpropamida	0,45	0,24	0,82	0,45
Tolbutamida	0,26	0,15	0,40	0,26
Glibornurida	0,14	0,006	0,41	0,14
Carbutamida	-	-	-	-
Glipizida	0,35	0,35	0,57	0,35
Gliquidona	0,11	0,03	0,19	0,10
Gliclazida	3,32	1,10	3,78	3,23
Acetohexamida	0,002	-	-	0,002
Glipentida	0,14	0,05	0,07	0,13
<b>Totales</b>	<b>10,49</b>	<b>3,65</b>	<b>11,96</b>	<b>10,22</b>

**Figura 7.** Utilización de Sulfonilureas en la provincia de Badajoz, expresada en DBDs.

### Cáceres.

Aquí también las sulfonilureas son los antidiabéticos orales más utilizados (8,23 DBDs), siendo Isfas quien más las utiliza con 11,19 DBDs, seguido de Insalud con 8,37 DBDs. En Muface el consumo es prácticamente la tercera parte del de los otros colectivos (3,17 DBDs).

La glibenclamida es la sulfonilurea más utilizada con 5,88 DBDs, siendo Isfas el colectivo que más la usa con 7,65 DBDs, seguido de Insalud con 5,99 DBDs. Sin embargo, la utilización de glibenclamida por parte de Muface es de 2,61 DBDs, lo que supone aproximadamente la tercera parte del consumo de los otros colectivos.

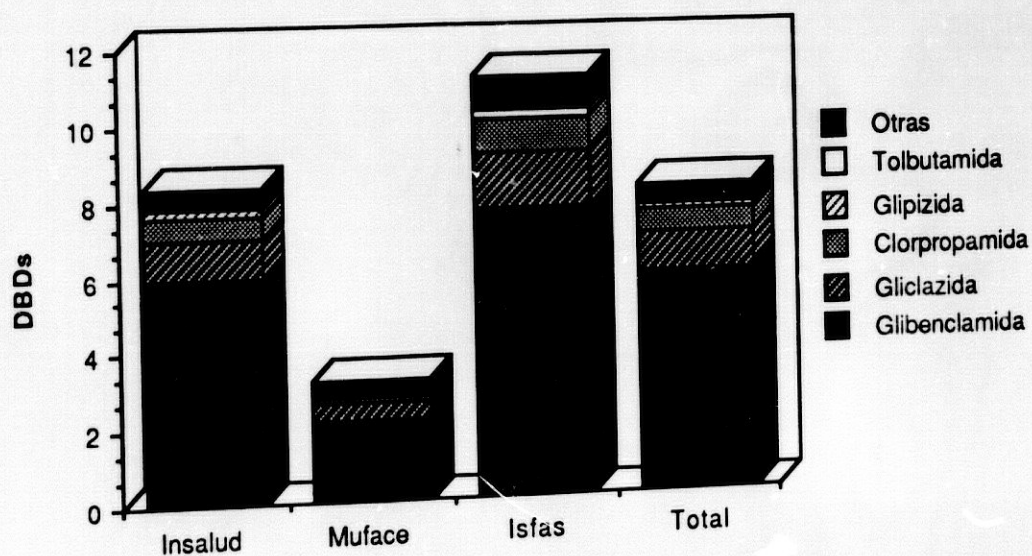
La siguiente sulfonilurea más utilizada es la gliclazida (1,04 DBDs), siendo Muface quien menos la utiliza con 0,46 DBDs, lo que supone aproximadamente la tercera parte del consumo del Isfas (1,51 DBDs) y del Insalud (1,05 DBDs).

El resto de las sulfonilureas se utilizan por debajo de 1 DBD, siendo prácticamente testimoniales los usos de carbutamida (0,001 DBDs) y acetohexamida (0,001 DBDs), ambas se usan sólo en Insalud.

La tabla XIV nos muestra las DBDs correspondientes de las sulfonilureas utilizadas en Cáceres. La figura 8 es la representación gráfica de lo anterior.

**Tabla XIV.** Utilización de sulfonilureas en la provincia de Cáceres, expresada en DBDs.

	<b>Insalud</b>	<b>Muface</b>	<b>Isfas</b>	<b>Total</b>
Glibenclamida	5,99	2,16	7,65	5,88
Clorpropamida	0,59	0,13	0,92	0,58
Tolbutamida	0,11	0,08	0,21	0,12
Glibornurida	0,18	0,11	0,31	0,18
Carbutamida	0,001	-	-	0,001
Glipizida	0,16	0,02	0,004	0,15
Gliquidona	0,17	0,16	0,52	0,18
Glicazida	1,05	0,46	1,51	1,04
Acetohexamida	0,001	-	-	0,001
Glipentida	0,10	0,05	0,05	0,10
<b>Totales</b>	<b>8,37</b>	<b>3,17</b>	<b>11,19</b>	<b>8,23</b>

**Figura 8.** Utilización de sulfonilureas en la provincia de Cáceres, expresada en DBDs.

### **Extremadura**

Es evidente que las sulfonilureas son los antidiabéticos orales más utilizados en nuestra Comunidad Autónoma (9,45 DBDs). El colectivo que más las usa es Isfas (11,62 DBDs), seguido de Insalud (9,66 DBDs). En Muface la utilización es casi la tercera parte que en los otros dos colectivos (3,47 DBDs).

La glibenclamida es la sulfonilurea más utilizada con 5,68 DBDs. El colectivo que más la consume es Isfas con 6,57 DBDs, seguido de Insalud (5,83 DBDs), mientras que Muface con 1,92 DBDs lo hace prácticamente al tercio.

La siguiente sulfonilurea más utilizada es la gliclazida (2,37 DBDs), siendo Isfas el colectivo que más la usa con 2,79 DBDs. El Insalud lo hace con 2,43 DBDs, y de nuevo Muface lo hace al tercio con 0,86 DBDs.

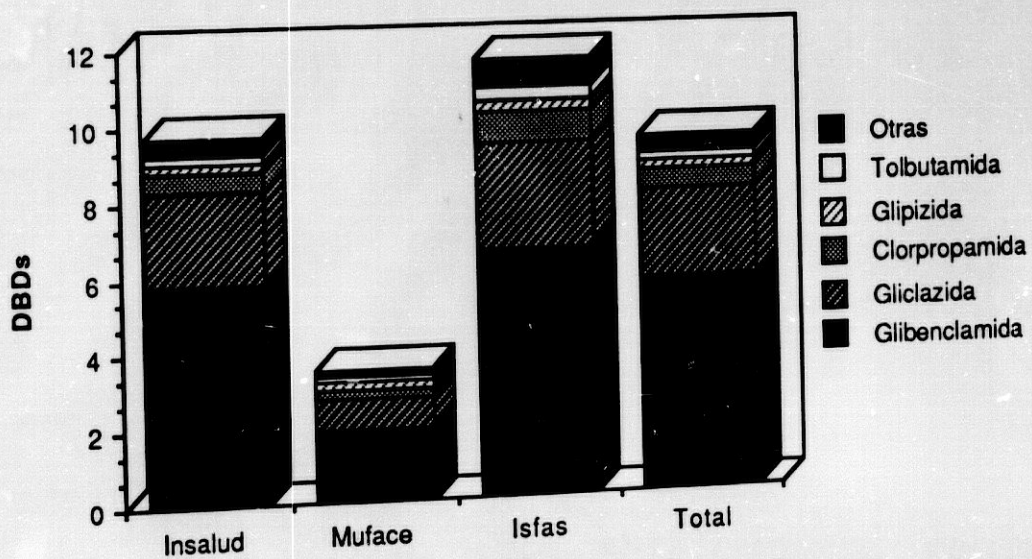
El resto de las sulfonilureas se consumen por debajo de 1 DBD. Cabe destacar el uso testimonial, y en el Insalud, tanto de acetohexamida como de carbutamida con 0,006 DBDs.

La tabla XV recoge las DBDs de las sulfonilureas utilizadas en Extremadura. La figura 9 es una representación en diagrama de barras de la tabla anterior.



**Tabla XV.** Utilización de sulfonilureas en Extremadura, expresada en DBDs.

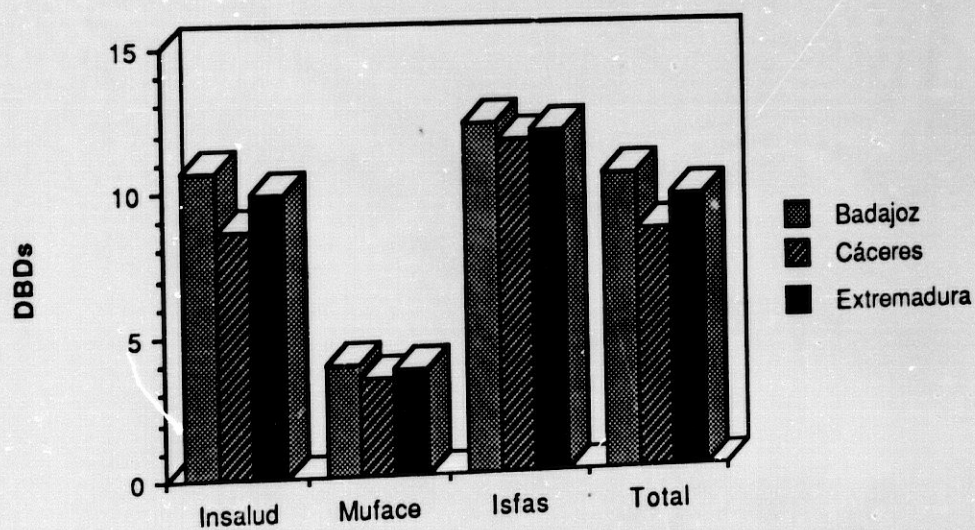
	<b>Insalud</b>	<b>Muface</b>	<b>Isfas</b>	<b>Total</b>
Glibenclamida	5,83	1,92	6,57	5,68
Clorpropamida	0,50	0,20	0,86	0,50
Tolbutamida	0,21	0,12	0,32	0,20
Glibornurida	0,15	0,05	0,37	0,15
Carbutamida	0,0006	-	-	0,0005
Glipizida	0,28	0,22	0,32	0,28
Gliquidona	0,13	0,08	0,34	0,13
Gliclazida	2,43	0,86	2,79	2,37
Acetohexamida	0,002	-	-	0,001
Glipentida	0,12	0,02	0,06	0,12
<b>Totales</b>	<b>9,66</b>	<b>3,47</b>	<b>11,62</b>	<b>9,45</b>

**Figura 9.** Utilización de sulfonilureas en Extremadura, expresada en DBDs.

En resumen, podemos decir que los antidiabéticos orales se consumen más en Badajoz (10,40 DBDs) que en Cáceres (8,47 DBDs). También hay que tener en cuenta que se utilizan más en Isfas que en los otros dos colectivos. En Muface es donde menos se utilizan, independientemente del origen geográfico, siendo esta relativa hipoutilización del orden de tres veces menor. Todo esto está recogido en la tabla XVI, y en la figura 10 se representa el diagrama de barras de esta tabla.

**Tabla XVI** Utilización de antidiabéticos orales en Extremadura, expresada en DBDs.

	<u>Insalud</u>	<u>Muface</u>	<u>Isfas</u>	<u>Total</u>
<b>Badajoz</b>	10,66	3,89	12,27	10,40
<b>Cáceres</b>	8,61	3,42	11,64	8,47
<b>Extremadura</b>	9,86	3,71	12,00	9,65



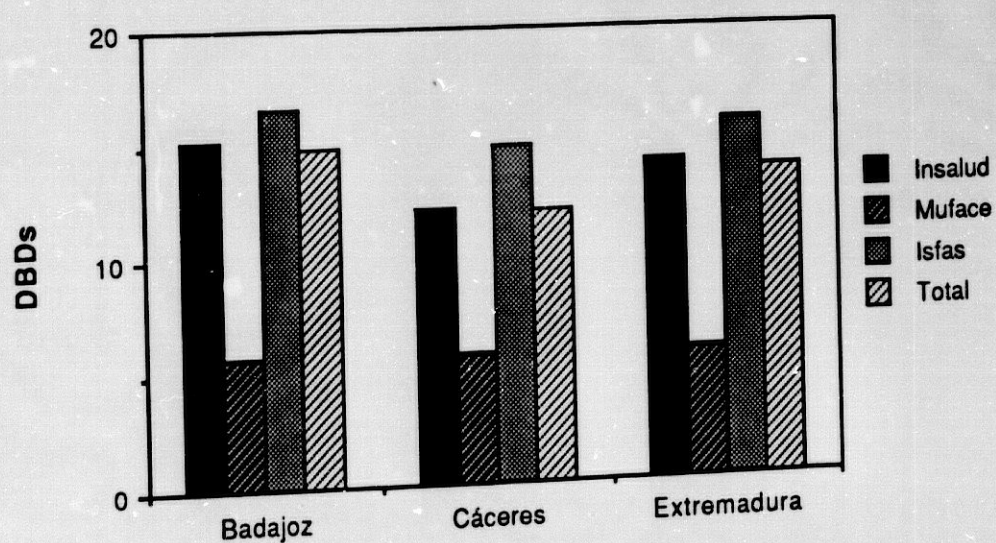
**Figura 10.** Utilización de antidiabéticos orales en Extremadura, expresada en DBDs.

En la tabla XVII está resumido todo lo que ocurre con la terapéutica antidiabética a nivel de grupos terapéuticos. En ella podemos observar que en Badajoz es donde más antidiabéticos se consumen (14,88 DBDs), siendo Isfas el colectivo que más los utiliza (16,61 DBDs). El Insalud lo hace con 15,27 DBDs, mientras que Muface con 5,71 DBDs, es donde menos se utilizan. En Cáceres se consumen 11,99 DBDs de fármacos antidiabéticos, y es también Isfas con 14,81 DBDs el colectivo que lo hace más extensamente, seguido de Insalud con 12,18 DBDs. Aquí sucede con Muface lo mismo que en Badajoz, o sea, que es el colectivo que menos fármacos antidiabéticos consume con 5,76 DBDs. Lo que sucede en Extremadura en su conjunto es un reflejo de lo dicho anteriormente para Cáceres y Badajoz; o sea, el colectivo que más utiliza los antidiabéticos es Isfas con 15,82 DBDs, seguido de Insalud con 14,07 DBDs, la población en total con 13,75 DBDs, y por último Muface con 5,73 DBDs.

La figura 11 es una representación gráfica de lo anterior.

**Tabla XVII.** Utilización de fármacos antidiabéticos en Extremadura, expresada en DBDs.

	<u>Insulinas</u>	<u>Biguanidas</u>	<u>Sulfonilureas</u>	<u>A. Orales</u>	
<b><u>F. Antidiabéticos.</u></b>					
<b><u>BADAJOZ</u></b>					
<b>Insalud</b>	4,61	0,17	10,49	10,66	15,27
<b>Muface</b>	1,82	0,24	3,65	3,89	5,71
<b>Isfas</b>	4,34	0,31	11,96	12,27	16,61
<b>Total</b>	4,48	0,18	10,22	10,40	14,88
<b><u>CACERES</u></b>					
<b>Insalud</b>	3,58	0,24	8,37	8,61	12,18
<b>Muface</b>	2,35	0,25	3,17	3,42	5,76
<b>Isfas</b>	3,17	0,45	11,19	11,64	14,81
<b>Total</b>	3,52	0,24	8,23	8,47	11,99
<b><u>EXTREMADURA</u></b>					
<b>Insalud</b>	4,21	0,20	9,66	9,86	14,07
<b>Muface</b>	2,02	0,24	3,47	3,71	5,73
<b>Isfas</b>	3,82	0,38	11,62	12,00	15,82
<b>Total</b>	4,10	0,20	9,45	9,65	13,75



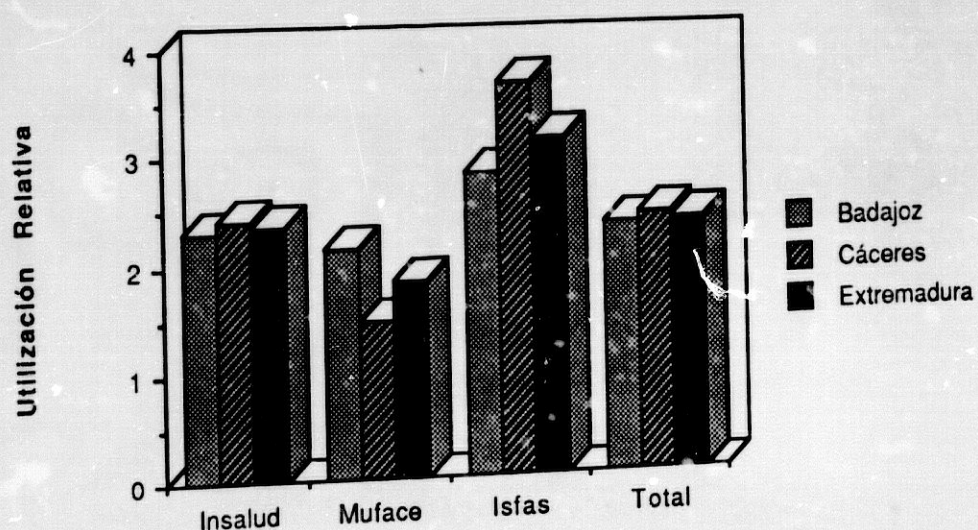
**Figura 11.** Utilización de los fármacos antidiabéticos en

Extremadura, expresada en DBDs.

Las mayores UR se dan en el colectivo de Isfas, tanto a nivel de Badajoz con 2,83, como de Cáceres con 3,67, y de Extremadura en su conjunto con 3,14. En Insalud tenemos unas cifras más homogéneas : Badajoz con 2,31, Cáceres con 2,41 y Extremadura con 2,34. Sin embargo, los valores más bajos y cercanos a la unidad se dan en Muface y en Cáceres con 1,46; para Badajoz 2,14 y para Extremadura 1,84. Para el total de la población tenemos los valores siguientes : Badajoz 2,32, Cáceres 2,41 y Extremadura 2,35. Todo ello queda reflejado en la tabla XVIII y representado en la figura 12.

**Tabla XVIII.** Utilización relativa de los fármacos antidiabéticos en Extremadura.

	<u>Insalud</u>	<u>Muface</u>	<u>Isfas</u>	<u>Total</u>
<b>Badajoz</b>	2,31	2,14	2,83	2,32
<b>Cáceres</b>	2,41	1,46	3,67	2,41
<b>Extremadura</b>	2,34	1,84	3,14	2,35



**Figura 12.** Utilización relativa de los fármacos antidiabéticos en

Extremadura.

## 2. HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN

A la encuesta de los tres casos reflejados en el anexo, respondieron 96 médicos, de los que 72 eran médicos generales, 12 eran especialistas en medicina interna, 11 especialistas en medicina familiar y comunitaria y 1 era especialista en endocrinología. Dado que el endocrinólogo y los 12 especialistas en medicina interna trabajaban en el medio hospitalario, nos pareció que el agruparlos en un sólo grupo de médicos de hospital daría más homogeneidad. Por otro lado hay que destacar que todos los especialistas en medicina familiar y comunitaria ejercían en Centros de Salud, y que los médicos generales lo hacían en el tradicional ambulatorio o consulta rural.

### **Caso 1.**

En la tabla XIX se muestran los porcentajes de las respuestas dadas por los médicos consultados sobre este caso de diabetes tipo II no complicada y descubierta recientemente.

Hay que destacar la unanimidad en la respuesta de los médicos de medicina familiar y comunitaria en la que todos (100%) se inclinan por la administración de una sulfonilurea y dieta. La alternativa terapéutica mayoritaria para los médicos generales es también la administración de sulfonilurea más dieta (47,2%), seguida de la intensificación del régimen

dietético (40,3%), mientras que la administración de biguanidas más dieta supone un porcentaje pequeño (9,7%), y tan sólo el 2,8% de los médicos generales se inclinan por la administración de insulina más dieta.

Los médicos de hospital eligen en primer lugar la intensificación de las medidas dietéticas (46,1%), seguidos de la administración de una sulfonilurea más dieta (30,8%). La alternativa terapéutica de administrar una biguanida más dieta es, para los médicos de hospital, una medida escogida por el 23,1% de ellos.

Si observamos los resultados desde un punto de vista que globalice a todos los encuestados, veremos que la alternativa terapéutica mayoritaria es la de administrar una sulfonilurea más dieta (51%), seguida de la intensificación de las medidas dietéticas (36,5%). La elección de las biguanidas más dieta es menor (10,40%), y el uso de insulina más dieta es muy pequeño (2,1%). En ningún caso se elige la combinación de biguanidas y sulfonilureas.

La figura 13 es una representación en diagrama de barras de todo lo anterior.

**Tabla XIX.** Distribución porcentual de las alternativas terapéuticas para el caso 1, elegidas por los distintos médicos.

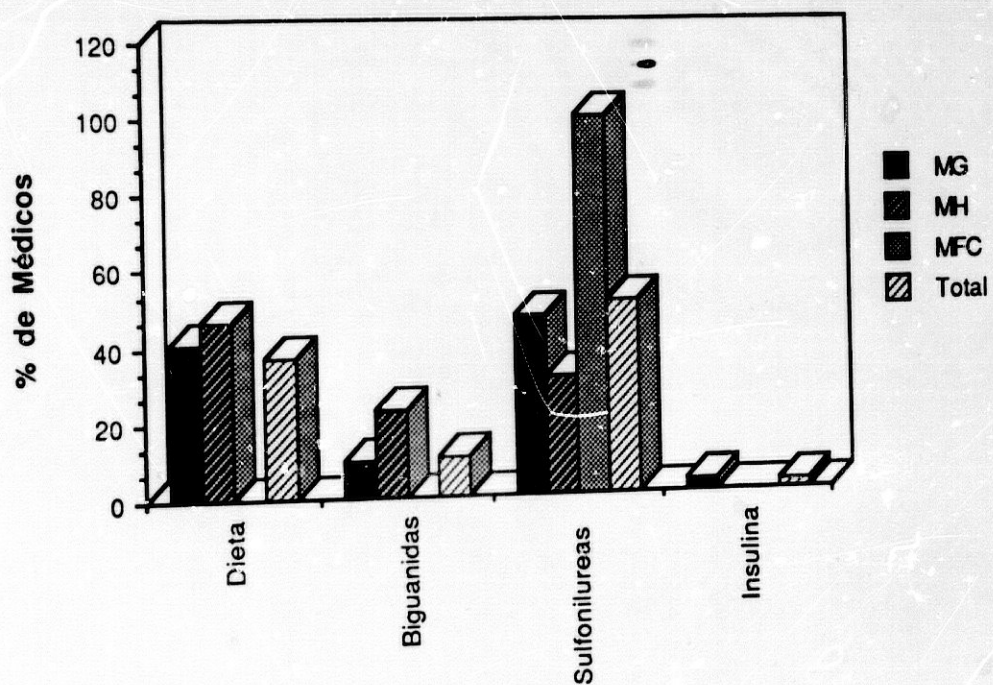
	<u>Dieta</u>	<u>Biguanidas</u>	<u>Sulfonilureas</u>	<u>BG +SU</u>	<u>Insulina</u>	<u>Otros</u>
<b>MG</b>	40,3	9,7	47,2	0	2,8	0
<b>MH</b>	46,1	23,1	30,8	0	0	0
<b>MFC</b>	0	0	100	0	0	0
<b>Total</b>	36,5	10,4	51	0	2,1	0

MG: Médicos Generales

MH: Médicos especialistas en Medicina Interna

MFC: Médicos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria.

SU+BG: Sulfonilureas + Biguanidas.

**Figura 13.** Diagrama de barras de los porcentajes de las respuestas de los distintos grupos de médicos en relación al caso 1. (MG: Médicos generales, MH: Médicos de hospital, MFC: Médicos especialistas en medicina familiar y comunitaria).



### Caso 2.

En este caso de diabetes sintomática en una mujer de 76 años con sobrepeso y retinopatía diabética, las alternativas terapéuticas elegidas las podemos ver en la tabla XX.

La mayoría de la totalidad de los médicos consultados sugieren el tratamiento con sulfonilureas y dieta (51,1%), seguidos por los que eligen el uso de la insulina y la dieta (38,6%). La utilización de biguanidas más dieta sería adoptada por menos médicos (8,2%), y la combinación de sulfonilureas y biguanidas es muy minoritaria (2,1%). Cabe destacar que ninguno de los encuestados sugirió la intensificación de las medidas dietéticas como alternativa terapéutica.

La mayoría de los médicos generales se inclina, casi a partes iguales, por el uso de sulfonilureas más dieta (44,4%), y por la utilización de la insulina más dieta (43,1%). La prescripción de una biguanida y dieta es elegida en menor proporción (9,7%), la alternativa terapéutica consistente en la administración conjunta de una sulfonilurea y una biguanida fué elegida por tan sólo el 2,8% de los médicos generales encuestados, mientras que la intensificación del régimen dietético no mereció la elección de ninguno de los generalistas consultados.

Los médicos de hospitales se encuentran divididos, casi a partes iguales, entre la elección de una sulfonilurea más dieta (53,8%) y la elección de insulina más dieta (46,2%). Para ellos no hay más alternativa terapéutica en este caso.

Entre los médicos de medicina familiar y comunitaria hay casi unanimidad en la elección de la administración de una sulfonilura más dieta (90,9%), y el resto se inclina por la administración de una biguanida (9,1%).

**Tabla XX.** Distribución porcentual de las alternativas terapéuticas para el caso 2 elegidas por los distintos médicos.

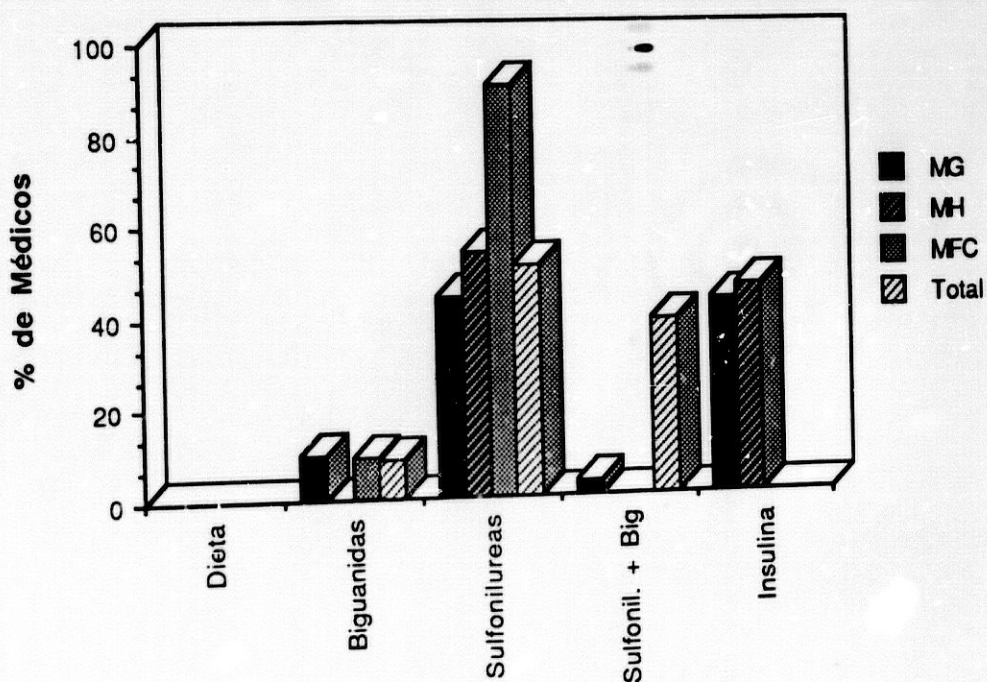
	<u>Dieta</u>	<u>Biguanidas</u>	<u>Sulfonilureas</u>	<u>SU+BG</u>	<u>Insulina</u>	<u>Otros</u>
<b>MG</b>	0	9,7	44,4	2,8	43,1	0
<b>MH</b>	0	0	53,8	0	46,2	0
<b>MFC</b>	0	9,1	90,9	0	0	0
<b>Total</b>	0	8,2	51,1	2,1	38,6	0

MG : Médicos Generales

MH : Médicos de Hospitales

MFC : Médicos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria

SU+BG: Sulfonilureas + Biguanidas.

**Figura 14.** Diagrama de barras de los porcentajes de las respuestas de los distintos grupos de médicos en relación al caso 2 (MG: Médicos generales, MH: Médicos de hospital, MFC: Médicos especialistas en medicina familiar y comunitaria).

**Caso 3.**

Para este caso de sospecha de fallo del tratamiento en una mujer de 63 años y sin signos de complicaciones, la tabla XXI nos muestra la elección, en porcentaje, de las alternativas terapéuticas. La alternativa terapéutica elegida mayoritariamente por los médicos generales es la de usar insulina más dieta (56,9%), seguida de la utilización de una sulfonilurea más dieta (25%) y de la combinación de sulfonilurea más biguanida (9,7%). La utilización de una biguanida (5,6%) fué la alternativa minoritaria, mientras que el apartado "otra combinación o alternativa" fué elegido, en este caso, por dos generalistas. Mientras que para uno de ellos la alternativa era la de enviar a la enferma a un especialista, para el otro lo que se debería hacer sería administrar a la paciente una combinación de insulina y sulfonilurea.

Los médicos de hospital optan mayoritariamente por la alternativa consistente en la administración de insulina más dieta (69,2%), seguida de la utilización de una sulfonilurea más dieta (23,1%), y por último el uso de la combinación sulfonilurea más dieta (7,7%). En ningún caso utilizarían biguanidas.

Para los médicos de medicina familiar y comunitaria hay unanimidad total y usarían insulina más dieta (100%).

Respecto a la totalidad de los encuestados la alternativa terapéutica mayoritaria es la de administrar insulina

más dieta (63,5%), por el uso de una sulfonilureas se inclina el 21,9%. La administración de la combinación sulfonilurea más biguanida (8,3%) y el uso de biguanidas más dieta (4,2%) son medidas minoritarias. En el apartado "otras alternativas o combinaciones", tenemos los dos casos (2,1%) comentados anteriormente.

La figura 15 es una representación en diagrama de barras de los datos de la tabla XXI.

#### *Cálculos Estadísticos.*

En los tres casos, los intervalos de confianza (95%) obtenidos para los distintos tipos de médicos fueron:

<u>MG</u>	<u>MH</u>	<u>MFC</u>	<u>M.Totales</u>
11,55%	27,18%	29,55%	10,00%

**Tabla XXI** Distribución porcentual de las alternativas terapéuticas para el caso 3 por los distintos médicos.

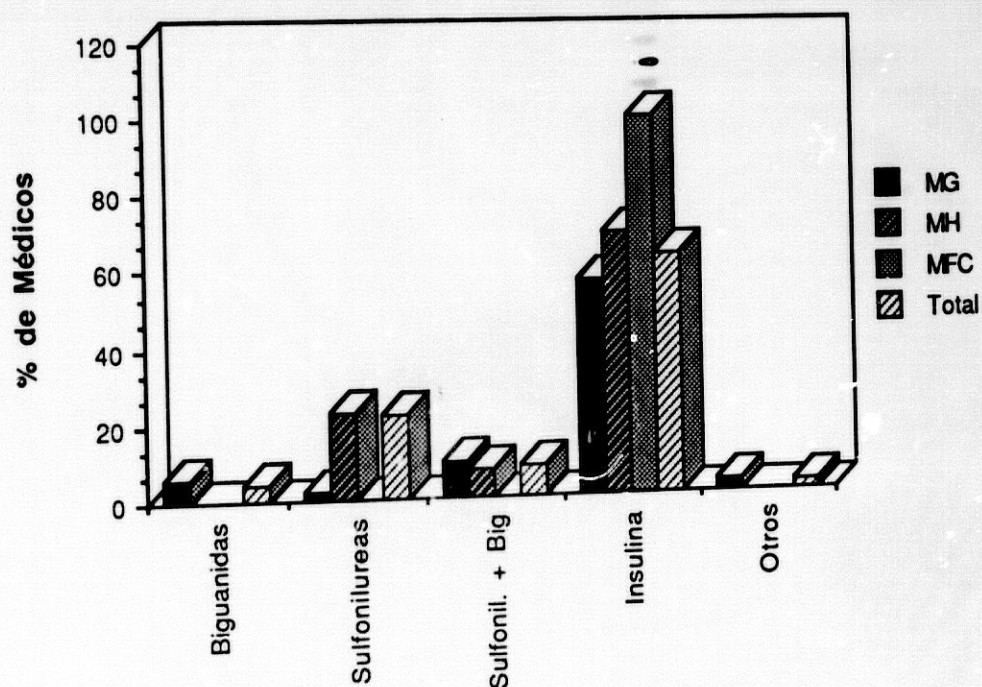
	<u>Biguanidas</u>	<u>Sulfonilureas</u>	<u>Sulfo. y Biguan.</u>	<u>Insulina</u>	<u>Otros</u>
<b>MG</b>	5,6	25	9,7	56,9	2,8
<b>MH</b>	0	23,1	7,7	69,2	0
<b>MFC</b>	0	0	0	100	0
<b>Total</b>	4,2	21,9	8,3	63,5	2,1

MG : Médicos Generales

MH : Médicos de Hospitales

MFC : Médicos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria.

Otros: Enviar al especialista y Sulfonilurea más insulina.



**Figura 15.** Diagrama de barras de los porcentajes de las respuestas de los distintos grupos de médicos en relación al caso 3. (MG: Médicos generales, MH: Médicos de hospital, MFC: Médicos especialistas en medicina familiar y comunitaria).

### **3. FENOTIPO METABÓLICO DE DEBRISOQUINA.**

#### **3.1. POBLACIÓN SANA**

En nuestro Departamento se había realizado previamente (Benítez y col., 1988) el estudio de población del metabolismo oxidativo de debrisoquina, en 378 voluntarios sanos españoles de ambos sexos (193 varones y 185 mujeres), cuyas edades oscilaban entre 18 y 64 años con una media de edad de  $25,28 \pm 7,03$ . Los índices metabólicos de dicha población oscilaban entre 0,03 y 93,5.

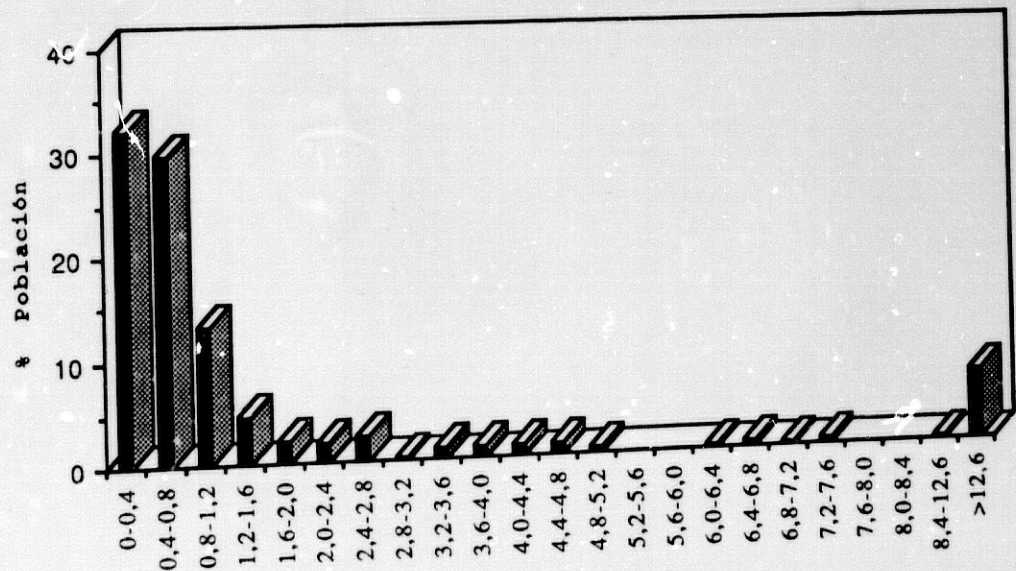
La representación gráfica de las frecuencias porcentuales muestra la distribución de la figura 16. Si representáramos gráficamente el logaritmo de los índices metabólicos, se apreciaría una bimodalidad en la distribución, siendo el valor de separación estimado entre los dos subgrupos de población el correspondiente al valor 1,1 que es el logaritmo de 12,6. Dicho punto es considerado como la antimoda, fijando la separación entre los metabolizadores lentos y rápidos de debrisoquina.

En este estudio aparecen 12 varones y 13 mujeres metabolizadores lentos de debrisoquina, lo que representa el 6,6 % del total, con una media de  $42,90 \pm 21,36$ . Por otra parte los porcentajes de metabolizadores lentos entre varones y mujeres son muy parejos (4,41% en varones y 6,41% en mujeres).

En la tabla XXII se reflejan los valores de los índices metabólicos de los dos subgrupos de población.

**Tabla XXII.** Distribución de la población sana según el índice metabólico

	<u>IM &lt; 12,6</u>	<u>IM &gt; 12,6</u>
<b>n</b>	353	25
<b>x</b>	1,004	42,90
<b>ds</b>	1,320	21,36
<b>Rango</b>	0,03-10,5	13,11-93,50



**Figura 16.** Distribución de frecuencias de los índices metabólicos numéricos de la totalidad de voluntarios sanos. (n=378).



### 3.2. POBLACIÓN DIABÉTICA

#### 3.2.1. POBLACIÓN DIABÉTICA GENERAL

Se ha realizado el estudio del metabolismo oxidativo en 146 diabéticos (68 varones y 78 mujeres), cuyas edades oscilan entre 16 y 88 años, con una media de edad de  $62,7 \pm 13,4$  años.

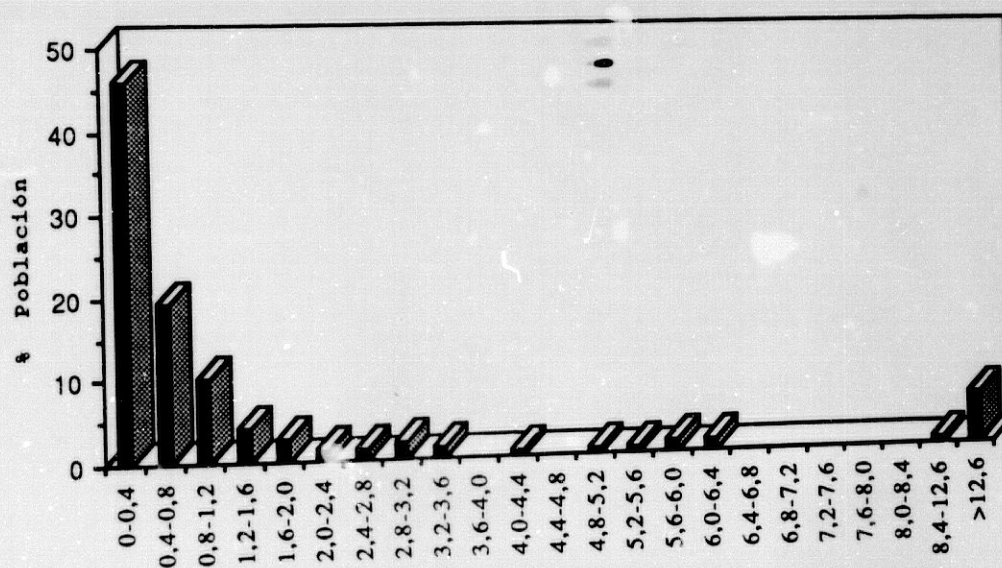
Los índices metabólicos oscilaban entre 0,02 y 88,80. La representación gráfica de las frecuencias porcentuales para su conveniente agrupación en intervalos de los índices metabólicos, muestra la distribución representada en la figura 17.

En este estudio aparecen 8 metabolizadores lentos de debrisoquina, 3 varones y mujeres, lo que representa el 6,1 % del total, con una de  $36,94 \pm 22,29$ , siendo el porcentaje de metabolizadores rápidos de 93,83 % con una desviación standard de  $1,00 \pm 1,52$ . Por otra parte, los porcentajes de metabolizadores lentos de varones y mujeres son muy parejos, 4,4 % para los varones y 6,4 % para las mujeres..

En la tabla XXIII se reflejan los valores de los índices metabólicos de los dos subgrupos de población.

**Tabla XXIII.** Distribución de los índices metabólicos de la población diabética.

	<b>IM &lt;12,6</b>	<b>IM &gt; de 12,6</b>	<b>Total</b>
n	138	8	146
x	1,001	36,94	2,993
ds	1,516	22,29	9,887
Rango	0,02-10,5	14,71-88,8	0,02-88,8

**Figura 17.** Distribución de frecuencias de los índices metabólicos numéricos de la totalidad de la población diabética. (n=146).

## 3.2.2. DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL TIPO DE DIABETES

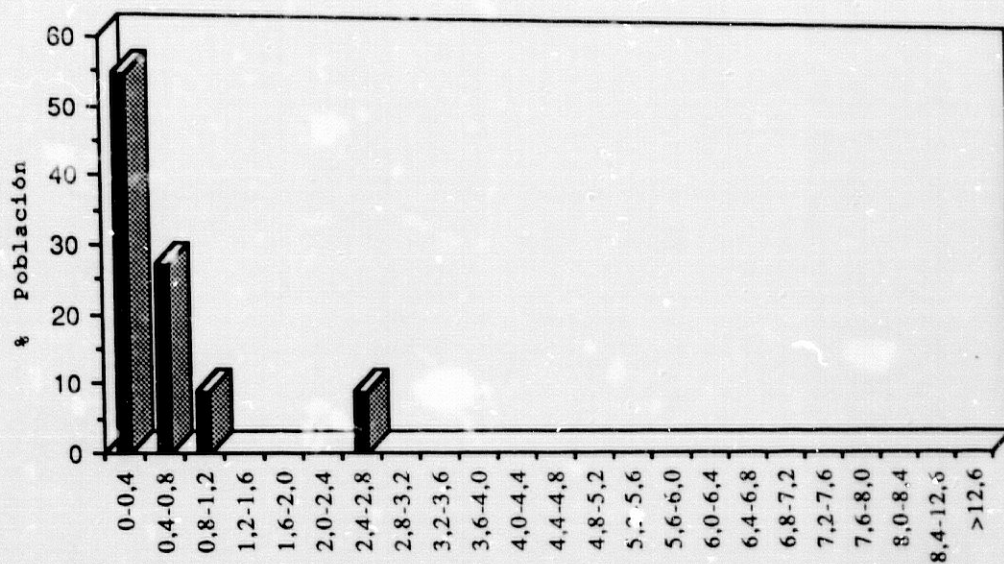
Asimismo hemos dividido a la población diabética según el tipo de diabetes, apareciendo 11 pacientes con diabetes tipo I y 135 con diabetes tipo II. El número de metabolizadores lentos fue de 8 en la diabetes tipo II, no apareciendo ningún metabolizador lento en la de tipo I.

En la tabla XXIV se reflejan los valores de los índices metabólicos de los dos subgrupos de población.

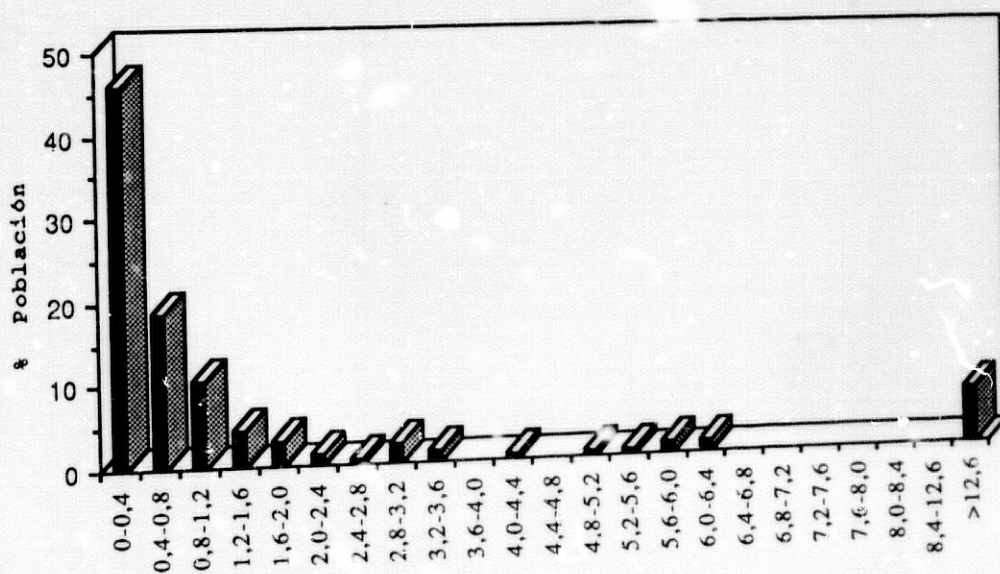
En las figuras 18 y 19 se muestran las distribuciones de frecuencias porcentuales de los dos tipos de diabetes.

**Tabla XXIV.** Distribución de los índices de la población diabética según el tipo de diabetes.

	Tipo I (n=11)		Tipo II (n=135)	
	IM < 12,6	IM > 12,6	IM < 12,6	IM > 12,6
n	11	0	127	8
x	0,63	0	1,03	36,94
ds	0,64	0	1,55	22,29
Rango	0,19-2,51	0	0,02-10,50	14,71-88,8



**Figura 18.** Distribución de frecuencias de los índices metabólicos numéricos de la diabetes tipo I (n=11).



**Figura 19.** Distribución de frecuencias de los índices metabólicos en la diabetes tipo II (n=135).

### 3.2.3 DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO.

La población diabética se ha dividido también respecto al tipo de tratamiento, obteniéndose así tres subgrupos :

1. Diabéticos tratados con Insulina
2. Diabéticos tratados con antidiabéticos orales
3. Diabéticos tratados con dieta.

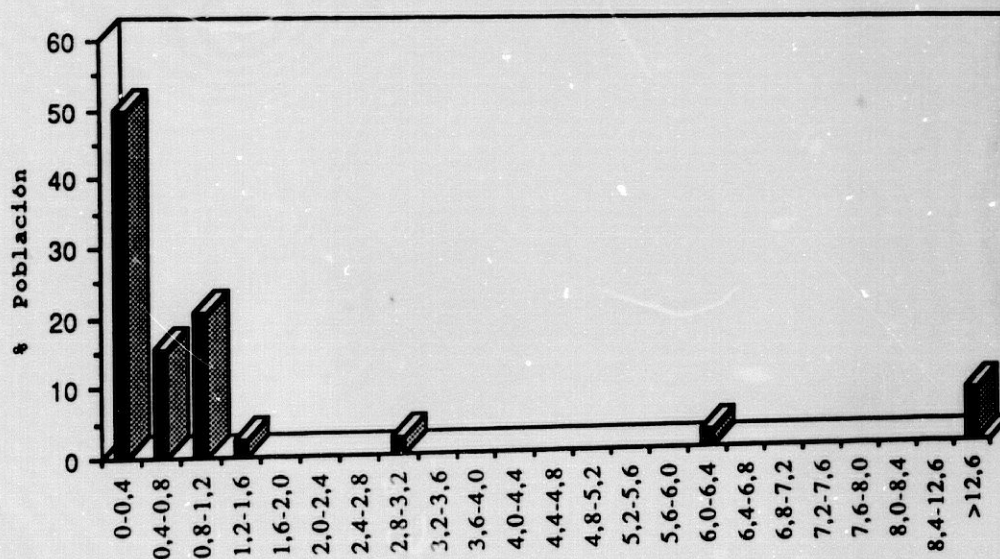
En la tabla XXV se recogen los valores de los índices metabólicos en cada caso particular.

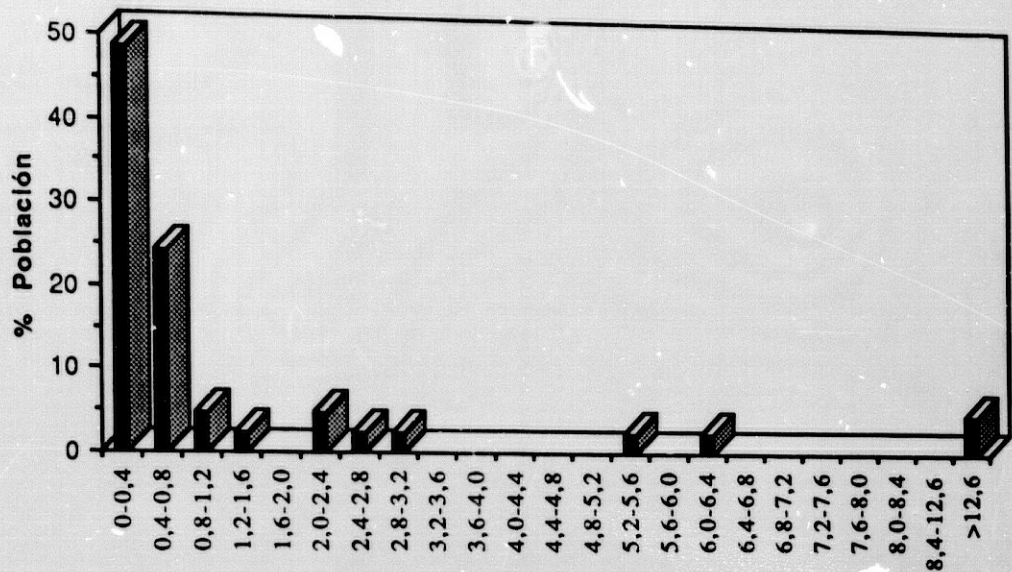
En la figura 20 se muestra las distribuciones porcentuales de los distintos casos.

En el caso de los antidiabéticos orales, nos estamos refiriendo a las sulfonilureas, ya que no tuvimos ningún paciente que fuera tratado con biguanidas.

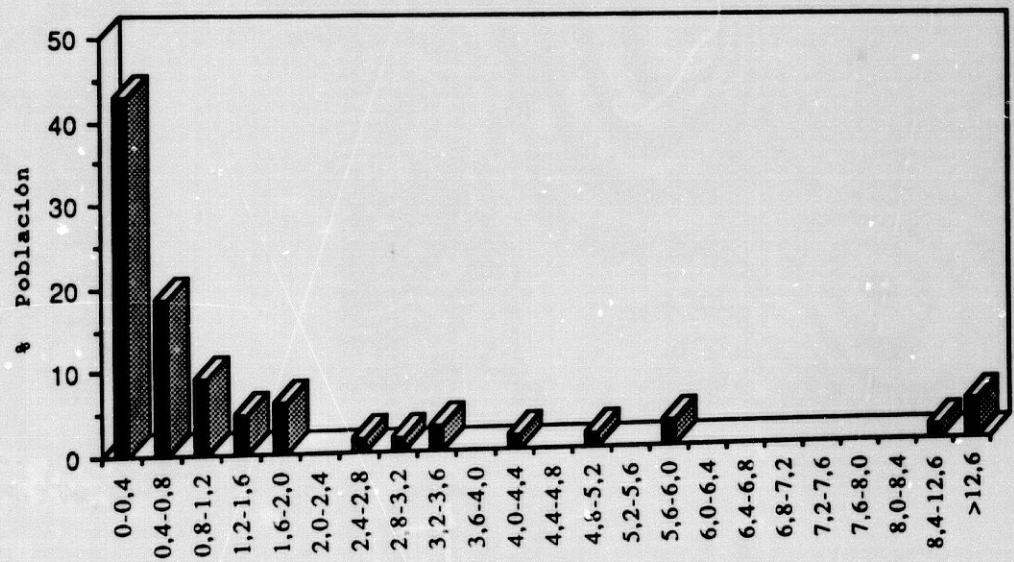
**Tabla XXV.** Distribución de los índices metabólicos de la población diabética según el tipo de tratamiento.

	Dieta		Insulina		Sulfonilureas	
	IM < 12,6	IM > 12,6	IM < 12,6	IM > 12,6	IM < 12,6	IM > 12,6
n	37	3	39	2	61	4
x	0,69	36,06	0,93	20,25	1,24	45,22
ds	1,09	9,17	1,30	0,75	1,81	26,90
Rango	0,02-6,3	26-48,19	0,18-6,1	19,5-21	0,05-10,5	14,71-88

**Figura 20.** Distribución de frecuencias de los índices metabólicos numéricos de la población diabética tratada con dieta controlada exclusivamente (n=40).



**Figura 21.** Distribución de frecuencias de los índices metabólicos numéricos de la población diabética tratada con insulina (n=41).



**Figura 22.** Distribución de frecuencias de los índices metabólicos numéricos de la población diabética tratada con sulfonilureas (n=65).

### 3.3. COMPARACIÓN DEL METABOLISMO DE LA DEBRISOQUINA ENTRE LA POBLACIÓN SANA Y LA POBLACIÓN DIABÉTICA

Finalmente se han comparado ambas poblaciones, para ver si existe una relación entre la diabetes y la deficiencia en la hidroxilación de debrisoquina.

En la tabla XXVI se muestran los valores de los índices metabólicos de ambas poblaciones. Como se observa en la tabla, no se han encontrado diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) en la comparación en los dos tipos de poblaciones.

**Tabla XXVI.** Distribución de metabolizadores rápidos de las poblaciones sanas y diabéticas.

	<u>Población Sana</u>	<u>Población Diabética</u>
n	353	138
x	1,00	1,00
ds	1,32	1,52



DISCUSIÓN

## **1. UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS**

### **1.1. METODOLOGÍA EMPLEADA**

#### **1.1.1. CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS**

Es necesario adoptar o tener establecido un sistema de clasificación de los medicamentos. Podemos decir que se necesita una clasificación que sea ampliamente aceptada, no sólo en el país sino en otros países del área de influencia y que tenga una puesta al día permanente. En este sentido la clasificación adoptada en este trabajo, la ATC, cumple estos objetivos, dado que además es la recomendada por la OMS para este tipo de estudios (Nordic Council on Medicines, 1986a).

#### **1.1.2. UNIDAD DE MEDIDA**

Con el fin de poder realizar comparaciones en el consumo de medicamentos es necesario que existan unas unidades de medida que sean aceptadas y utilizadas por todos los que realizan este tipo de estudios.

Podría utilizarse como unidad de medida el envase, pero tiene el inconveniente de que no todos los países tienen para un mismo medicamento la misma dosificación, ni el mismo número de formas farmacéuticas en cada envase, incluso dentro del mismo país pueden haber diferencias sustanciales

para un mismo principio activo en la dosificación que presentan las distintas marcas comerciales ( Acevedo y García Iñesta, 1984). Por otra parte la dosificación utilizada está sujeta a variaciones dependientes de hábitos o escuelas de formación del médico, de la gravedad del paciente o incluso de razones de "marketing" difícilmente justificables.

En nuestro país, los estudios de utilización de medicamentos no empiezan a realizarse hasta la década de los 80. Muchos de ellos se realizan con una metodología no acorde con las recomendaciones de la OMS, ya que utilizan como unidad de medida tanto el coste económico como el número de envases dispensados, así como el número de recetas. Este tipo de estudios sólo pueden ser comparados con los realizados en un mismo país, y a veces ni eso debido a la gran variedad de presentaciones que hay en el mercado.

Utilizando la clasificación ATC y la metodología de las DDDs se han llevado a cabo diversos estudios de utilización en nuestro país. Recientemente se ha publicado un volumen en el que se pretende recopilar la mayoría de los trabajos realizados en el ámbito de la Seguridad Social (Instituto Nacional de la Salud, 1989)

Sólo con trabajos con una metodología estandarizada es posible comparar los resultados obtenidos, y de esta forma incrementar la relevancia de los mismos. Las DBDs por lo tanto pueden utilizarse para los siguientes propósitos: Determinar la hiper/hipo/mala utilización de medicamentos o grupos terapéuticos; establecer medidas que modifiquen situaciones incorrectas detectadas; medir el efecto de acciones

reguladoras o de información tomadas por la Administración; cuando no existen estadísticas de morbilidad fiables, obtener la morbilidad presumida a partir del consumo de medicamentos específicos; y cuando existe un servicio de farmacovigilancia, calcular la incidencia de reacciones adversas en relación a la utilización del medicamento causante.

## **1.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.**

En Europa, los países nórdicos han sido los pioneros y son los que más han estudiado la utilización de medicamentos. Respecto a los medicamentos antidiabéticos se encontraron marcadas diferencias en su utilización, durante un período de tres meses entre Irlanda del Norte, Noruega y Suecia (Bergman y col., 1975). Posteriormente en otro estudio llevado a cabo durante cuatro años en siete países europeos (Bergman, 1979) se llegó a la conclusión de que había marcadas diferencias en la utilización de medicamentos antidiabéticos entre los siete países, y en especial en lo que concernía a los antidiabéticos orales y en el uso relativo de los antidiabéticos orales respecto de las insulinas, lo que podía sugerir las existencia de diferencias en las indicaciones de los medicamentos antidiabéticos, lo que posteriormente fué demostrado con un estudio sobre hábitos terapéuticos llevado a cabo en tres países (Griffiths y col., 1986).

En España, que nosotros tengamos noticias, se han realizado tan sólo dos trabajos sobre utilización de medicamentos antidiabéticos usando la misma metodología que

nosotros (Barbeira Barja y col., 1983; Pagés Jiménez y col., 1987), pero en éstos sólo se analiza la situación a nivel del Insalud.

En otro estudio (Figuerola y col., 1988) los autores proponen una aproximación a la prevalencia de la enfermedad mediante la investigación del consumo de medicamentos hipoglucemiantes. Dicho estudio no se realiza con la metodología de las DDDs, sino mediante una estrategia similar, a partir de los datos globales de dispensaciones en farmacias (número de unidades internacionales de insulina y número de "tabletas" de antidiabéticos orales en general), y del consumo medio general para toda España de antidiabéticos orales (número de "tabletas") y de insulinas (número de unidades internacionales), llegando de esta forma a resultados con valores más altos que los encontrados con la metodología de las DDDs.

Respecto a estudios de utilización en Isfas y Muface no hemos encontrado, en la bibliografía por nosotros consultada, ninguna referencia, por lo que pensamos que es la primera vez que se realizan y se exponen a la luz pública.

### 1.2.1. UTILIZACIÓN DE INSULINAS

Los pacientes con diabetes mellitus tipo I presentan una secreción escasa o nula de insulina endógena. Estos sujetos son muy propensos a desarrollar cetosis, y es frecuente que sea un episodio de cetoacidosis diabética el que

lleve al enfermo a buscar tratamiento. Al igual que sucede con las demás formas de diabetes mellitus primaria, parece ser que existe una predisposición genética a la patogenia de la diabetes mellitus tipo I, aunque los antecedentes familiares son menos llamativos que en el tipo II. Los individuos con el tipo I tienen en común uno de varios antígenos de histocompatibilidad HLA (v.g. B8, B15, DW3, DW4), y en el momento del diagnóstico es frecuente observar la presencia de anticuerpos contra las células de los islotes. Todo ello hace pensar en una enfermedad de tipo autoinmune que destruiría a las células beta del páncreas (Garber, 1987).

La insulina se utiliza por definición en los diabéticos tipo I, y también se ha de utilizar en diabéticos tipo II en situaciones de "stress" tales como infección, cirugía, cetoacidosis o coma hiperosmolar. Por una u otra causa en el tratamiento de cualquier tipo de diabetes en algún momento podrá estar indicada la administración de insulina (Campbell, 1984; Ascaso, 1985; Vilardell, 1978).

Como vemos en la tabla XXVII y figura 23 el consumo de insulinas se ha incrementado en un 62%, en un plazo de cinco años, en la provincia de Badajoz, mientras que en el caso de la de Cáceres, el incremento ha sido muy superior, el 107%. a pesar de que en Cáceres se haya producido un incremento superior, es en la provincia de Badajoz donde más insulinas se utilizan, un 29% más que en Cáceres, lo que se podría explicar, al menos parcialmente, por el mayor porcentaje de población urbana que hay en Badajoz (ver tabla I) y a que hay mayor morbilidad por diabetes en las zonas urbanas que en las

rurales (Pallardo Sánchez y col., 1980). El incremento sufrido tanto por Badajoz como por Cáceres, podría ser debido a un aumento de la incidencia conocida de la diabetes tipo I, pero como sólo alrededor del 10% de los diabéticos lo son de tipo I (Baker y Farland, 1984) pensamos que lo más probable es que el incremento se deba a un mayor uso de la insulina en la diabetes tipo II, pues aunque este tipo de pacientes necesitan menos cantidad de insulina que los afectados por la diabetes tipo I (Schade y Eaton, 1985) son la gran mayoría, representando los tipos II el 85% del total de diabéticos (Baker y Farland, 1984).

**Tabla XXVII.** Utilización, en DBDs, de fármacos antidiabéticos en Extremadura en los años 1982 y 1987.

	<u>Badajoz</u>	<u>Cáceres</u>
<b>Insulinas</b>		
1982	2,84	1,73
1987	4,61	3,58
<b>Antidiabéticos orales</b>		
1982	10,05	6,49
1987	10,66	8,61
<b>Total Antidiabéticos</b>		
1982	12,89	8,22
1987	15,27	12,18
<b>Utilización Relativa</b>		
1982	3,53	3,75
1987	2,31	2,41

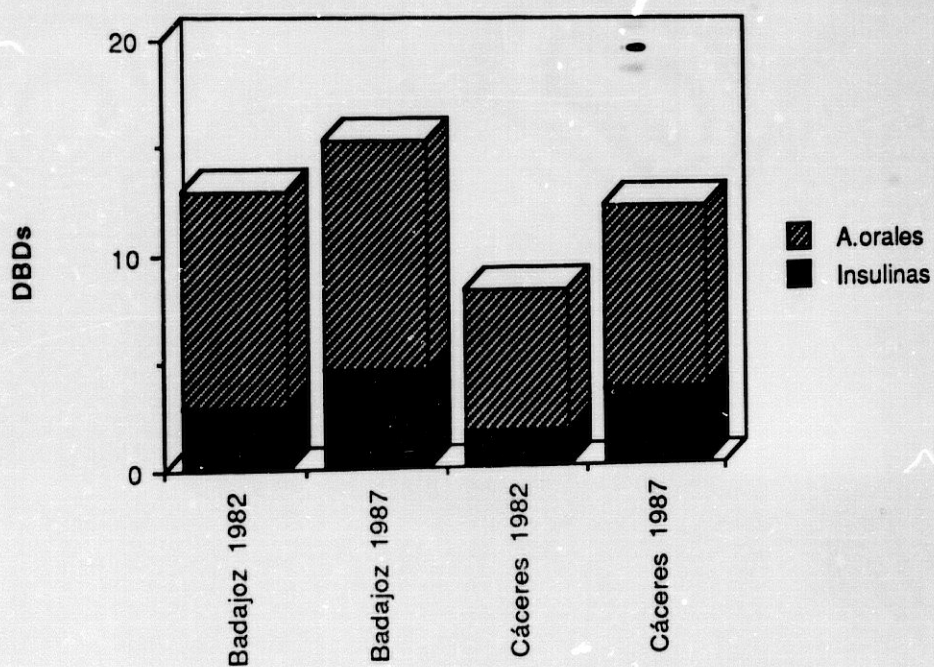
Los datos de 1982 están cogidos de Barbeira Barja y col., 1983.

Los de 1987 son de elaboración propia.

**Tabla XXVII.** Utilización, en DBDs, de fármacos antidiabéticos en Extremadura en los años 1982 y 1987.

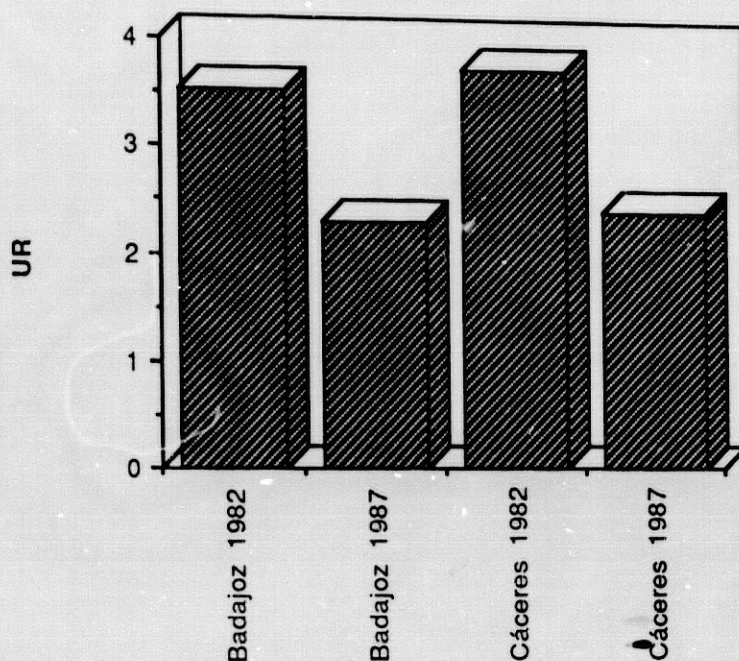
	<u>Badajoz</u>	<u>Cáceres</u>
<b>Insulinas</b>		
1982	2,84	1,73
1987	4,61	3,58
<b>Antidiabéticos orales</b>		
1982	10,05	6,49
1987	10,66	8,61
<b>Total Antidiabéticos</b>		
1982	12,89	8,22
1987	15,27	12,18
<b>Utilización Relativa</b>		
1982	3,53	3,75
1987	2,31	2,41

Los datos de 1982 están cogidos de Barbeira Barja y col., 1983.  
Los de 1987 son de elaboración propia.



**Figura 23.** Utilización de fármacos antidiabéticos en Extremadura en los años 1982 y 1987, expresada en DBDs. (Los datos de 1982 han sido recogidos de Barbeira Barja y col., 1983; los de 1987 son de elaboración propia).





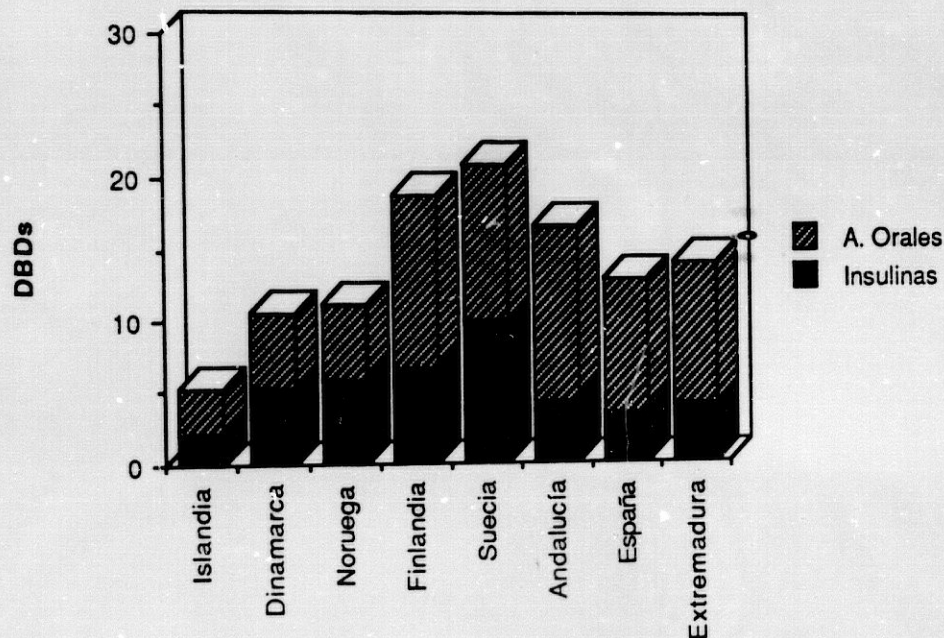
**Figura 24.** Utilización relativa de los fármacos antidiabéticos en Extremadura en los años 1982 y 1987. (Los datos referentes a 1982 han sido recogidos de Barbeira Barja y col., 1983; los de 1987 son de elaboración propia).

El consumo de insulinas en Extremadura resulta un 17% superior a la media nacional y es similar, aunque inferior, al de Andalucía. Por lo general es bastante inferior (de un 24% a un 136%) al de los países nórdicos, excepto Islandia que tiene un consumo inferior al nuestro (ver tabla XXVIII y figura 25).

**Tabla XXVIII.** Utilización de fármacos antidiabéticos, en DBDs, en los países nórdicos, Andalucía, España y Extremadura.

	<u>Insulinas</u>	<u>Biguanidas</u>	<u>Sulfonilureas</u>	<u>Antidiabéticos orales</u>	<u>Total</u>	<u>UR</u>
Suecia	9,93	1,20	9,77	10,97	20,90	1,10
Noruega	5,83	0,12	5,13	5,26	11,10	0,90
Islandia	2,16	1,22	2,01	3,23	5,39	1,50
Dinamarca	5,22	0,33	4,95	5,28	10,49	1,01
Finlandia	6,72	1,26	10,89	12,15	18,87	1,81
Andalucía	4,25	0,73	11,67	12,40	16,65	2,92
España	3,61	0,59	8,75	9,34	12,95	2,59
Extremadura	4,21	0,20	9,66	9,86	14,07	2,34

Los datos de los países nórdicos corresponden al año 1983 (Nordic Council on Medicines, 1985c). Los referentes a España y Andalucía son de 1985 (Pagés Jiménez M<sup>T</sup> y col., 1987).



**Figura 25.** Utilización de los fármacos antidiabéticos en los países nórdicos, Andalucía, España y Extremadura. (Los datos de los países nórdicos corresponden al año 1983 (Nordic Council on Medicine, 1985c). Los referentes a España y Andalucía son de 1985 (Pagés Jiménez y col., 1987). Los referentes a Extremadura son de elaboración propia, y corresponden al período de abril de 1986 a mayo de 1987).

Las insulinas más utilizadas en nuestro medio son las de acción intermedia, que suponen el 86% del consumo total de insulinas, lo que está en la línea de las nuevas directrices encaminadas a imitar a la secreción postprandial de insulina (Nordic Council on Medicines, 1986c).

Todo lo dicho hasta aquí es referente a lo que sucede en el Insalud, dado que no hemos encontrado en la literatura por nosotros consultada ningún dato referente a lo que sucede en Muface e Isfas, y por lo tanto los únicos datos de los que disponemos son los propios. Si observamos el consumo de insulinas en Muface, tanto a nivel de Badajoz como de Cáceres o de Extremadura en su conjunto (ver tablas VII, VIII y IX, y figuras 1, 2 y 3) vemos que supone prácticamente la mitad que el del resto de los colectivos (Insalud e Isfas). Una posible explicación a estas diferencias tan acusadas deberá ser multifactorial y compleja. Nosotros pensamos que, entre otras, la diferente actitud entre las poblaciones estudiadas (Insalud, Muface e Isfas) hacia los hábitos y limitaciones dietéticas en general, la estructura de edad, el nivel de instrucción de los médicos que tratan la diabetes (ya que la elección de la terapéutica dependerá de su opinión, entre otras, acerca de los valores deseables de glucemia) son factores muy importantes a tener en cuenta, y por supuesto a que hubiera una morbilidad distinta entre colectivo de Muface y el resto.

Observando las tablas II, III y IV, vemos por un lado que la población menor de 25 años, que es la población diana de la diabetes tipo I (Mahler, 1986), representa un 7% más en

Muface que en el resto, lo que supondría una mayor incidencia de diabetes tipo I en este colectivo respecto de los otros dos (Insalud e Isfas), cosa que estaría en aparente contradicción con las cifras de consumo. Por otro lado, la población mayor de 54 años, que es la que más insulina consume (Griffiths y col., 1985), es aproximadamente la mitad en Muface que en Isfas y en Insalud. En principio no pensamos que existan diferencias en los hábitos terapéuticos, ya que los médicos que atienden a los beneficiarios de los tres colectivos son los mismos. Sin embargo, si investigamos la proporción de beneficiarios de Muface e Isfas que prefieren que la prestación médica les sea dada por el Insalud o por las compañías privadas de asistencia sanitaria (tabla VI), observamos que mientras en Isfas hay paridad, en Muface son cinco veces más los beneficiarios que eligen a las compañías privadas que los que eligen al Insalud. Aunque, como ya dijimos anteriormente, tanto el personal médico de las compañías privadas como del Insalud, son prácticamente superponibles, existe una diferencia importante, en nuestra opinión, y es que mientras en el Insalud las consultas tienen restricciones de tiempo, están supersaturadas y los honorarios del médico son por un sueldo fijo, en las compañías privadas las consultas se realizan sin premura de tiempo y, en general, en locales del propio médico, siendo la consulta más personalizada y relajada, y el pago de los honorarios se realiza por servicio prestado. Otra probable causa que ayudaría a explicar estas diferencias tan acusadas, podría ser el distinto nivel sociocultural entre los colectivos, ya que muchos de los beneficiarios de Muface tienen un alto nivel cultural, mientras que en Insalud e Isfas los grupos son mucho

más heterogéneos.

Con todo lo anterior, podríamos decir que lo que, a grandes rasgos, posiblemente ocurra en Muface, es que al haber la mitad de población con más de 54 años, los cuales consumen el doble de DDDs de insulinas que el resto de la población, lo que implicaría que habría menos diabéticos de tipo II (que representan el 85 % de todos los diabéticos, y por lo tanto los que más insulinas consumen globalmente), por un lado y por otro debido a un posible mayor nivel cultural, y a una relación médico-paciente más estrecha y personalizada, se podría pensar que serían más receptivos a los consejos dietéticos y al cumplimiento del tratamiento. Todo esto redundará en un menor consumo de insulina por parte de este colectivo.

### 1.2.2. UTILIZACIÓN DE ANTIDIABÉTICOS ORALES

Los pacientes afectados de diabetes mellitus tipo II mantienen cierta capacidad de secreción de insulina endógena a pesar de las anomalías manifiestas de la homeostasia de la glucosa que presentan. A diferencia de los del tipo I estos pacientes son relativamente resistentes al desarrollo de cetosis en condiciones basales, debido a la conservación de la capacidad de secreción de insulina endógena, por lo que no dependen de modo absoluto de la inyección de insulina para su supervivencia. Pueden presentar una notable resistencia o insensibilidad a las acciones metabólicas de la insulina, tanto endógena como exógena, debido en parte a la reducción del número de

receptores insulínicos. En el momento del diagnóstico, alrededor del 80% de los diabéticos tipo II presentan una obesidad moderada o intensa por lo que no cabe duda de que los factores ambientales desempeñan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad (Garber, 1987).

La diabetes mellitus tipo II es una enfermedad cuya patogénesis no está aún completamente dilucidada (DeFronzo y Ferrannini, 1982; Ferner y Alberti, 1986). Gemelos idénticos de sujetos con diabetes tipo II desarrollaron la enfermedad (Barnett y col., 1981) lo que sostiene que sea una enfermedad genéticamente determinada con una etiología simple o un pequeño número de enfermedades relacionadas (como la mucopolisacaridosis) con un fenotipo similar.

Hasta que se conozca la patogénesis de la diabetes tipo II su tratamiento continuará siendo empírico. El tratamiento estará dirigido en principio a la abolición de los síntomas de la hiperglucemia. Para la mayoría de los pacientes habrá el objetivo adicional de prevenir las complicaciones de la enfermedad, hay una buena evidencia de que las complicaciones (que incluyen la retinopatía diabética y la neuropatía periférica) son la consecuencia de una hiperglucemia prolongada (Tchobronsky, 1981), aunque esta evidencia esté algo corta de pruebas es lo suficientemente fuerte como para hacer de la normoglucemia el segundo objetivo del tratamiento. La dieta sólo puede ser suficiente en algunos pacientes (Doar y col., 1975; Multicentre Study 1983), pero para otros la elección está entre el uso de insulina y de hipoglucemiantes orales (Martin, 1986), específicamente sulfonilureas o biguanidas. Las sulfonilureas han

sidios descritas en numerosas y extensas revisiones (v.g. Asmal y Marble, 1984; Balant, 1981; Gerich, 1985; Jackson y Bressler, 1981; Melander y col., 1989; Shen y col., 1977), pero hay poca orientación sobre razones empíricas o teóricas para preferir una sulfonilurea en especial (Balant, 1978; Anónimo, 1986).

Tanto el mecanismo de acción de las sulfonilureas (Gerich, 1985) como de las biguanidas (Hermann, 1979) no está totalmente aclarado. Los objetivos a largo plazo del tratamiento (prevención de las complicaciones y prolongación de la supervivencia) son difíciles de cuantificar. El "University Group Diabetes Program" consiste en un estudio cooperativo de 12 hospitales universitarios norteamericanos que comenzó en 1961 y que duró ocho años. Su objetivo era investigar si el control de la glucemia en diabéticos tipo II era efectivo para la prevención de las complicaciones cardiovasculares de la diabetes; ésto dió como resultado, inesperadamente, que la mortalidad por causas cardiovasculares era superior en los dos grupos tratados con antidiabéticos orales (una sulfonilurea, la tolbutamida, y una biguanida, la fenformina) que en los tratados con placebo o con insulina (University Group Diabetes Program, 1982). Este estudio fué extensamente criticado, ya que tenía supuestos erróneos (v.g. Fuller, 1982; Karam y col., 1975). Los estudios comparativos son obstaculizados por la escasez de datos sobre las potencias relativas de las sulfonilureas en su utilización a largo plazo, que difiere sin duda de las potencias agudas o a corto plazo (McMahon y col., 1962).

Sin embargo, aunque esté claro que los

antidiabéticos orales son capaces de controlar la hiperglucemia es conocida la polémica sobre su eficacia a largo plazo en el control de las complicaciones de la diabetes (Larner, 1985), por lo que se recomienda su uso sólo en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo II que no se puedan controlar sólo con dieta, y enfatizando sobre los posibles peligros asociados a su uso (American Society of Hospital Pharmacists, 1986).

En la tabla XXVII y en la figura 23 podemos observar que el incremento en el consumo de antidiabéticos orales, en un plazo de cinco años, ha sido relativamente pequeño en Badajoz, un 6%, mientras que en Cáceres ha sido notablemente superior, un 33%, a pesar de lo cual en Badajoz se consumen un 24% más los antidiabéticos orales que en Cáceres. Todo ésto sería explicable, al menos parcialmente, teniendo en cuenta que la diabetes se da más en el medio urbano que en el rural (Pallardo Sánchez y col., 1980) y que en Badajoz hay un mayor porcentaje de población urbana que en Cáceres (ver tabla I). El incremento experimentado en el consumo de antidiabéticos orales, tanto en Cáceres como en Badajoz, podría explicarse por un aumento de la incidencia conocida de la diabetes tipo II.

El consumo de antidiabéticos orales en Extremadura resulta un 26% inferior al de Andalucía, y es similar al de la media nacional (un 5% superior). Sólo Suecia y Finlandia tienen un consumo superior a Extremadura de antidiabéticos orales, estando el resto de países nórdicos bastante por debajo. Los antidiabéticos orales más utilizados en nuestra región son las sulfonilureas que suponen un 98 % del consumo total de los antidiabéticos orales, algo similar ocurre en Andalucía, España.



Noruega y Dinamarca, mientras que en el resto de países nórdicos, aunque también son los más utilizados, lo son en menor proporción. Las biguanidas se consumen casi testimonialmente, tan sólo un 2 %, y suponemos que tan bajo consumo sea debido al riesgo que tienen de producir acidosis láctica (tabla XXVIII y figura 25).

Todo lo anterior es respecto al Insalud, puesto que no hemos encontrado en la literatura, consultada por nosotros, nada que nos pueda indicar lo que sucede tanto en Muface como en Isfas, a niveles de población y periodos de tiempo que no sean los estudiados por nosotros. Si observamos los datos de consumo de antidiabéticos orales tanto de Badajoz y Cáceres como de Extremadura en su conjunto (ver tabla XVI y figura 10) nos daremos cuenta que el consumo de antidiabéticos orales es del orden de tres veces menor en Muface que en el Insalud e Isfas, por lo que pensamos que las posibles explicaciones a tan marcadas diferencias de utilización pasarán por los mismos razonamientos, pero reforzados, que los descritos para las insulinas, dado que la población que más antidiabéticos orales consume es la mayor de 54 años (de dos a seis veces más que el resto de la población) (Griffiths y col., 1985).

### **UTILIZACIÓN DE BIGUANIDAS**

El mecanismo de acción r.o está todavía totalmente dilucidado (Hermann, 1979). Entre las acciones que producen destacan las siguientes: aumento del metabolismo de la glucosa de los tejidos, en particular de la glucólisis anaerobia; reducción de la gluconeogénesis hepática; inhibición de la absorción de glucosa, aminoácidos y otros compuestos a nivel intestinal. Son capaces de fijarse a la membrana mitocondrial en donde podrían alterar los sistemas de transporte; pero también se ha observado que pueden aumentar la afinidad de la fijación de los receptores a la insulina. No llegan a producir hipoglucemia, sino que reducen la hiperglucemia basal y postprandial, y como consecuencia de su actividad metabólica, aumentan los niveles de lactato y piruvato, y a largo plazo, disminuyen los niveles de colesterol y triglicéridos, lo que puede ser útil en diabéticos con valores aumentados de VLDL (Flórez y col., 1988).

En algunos países (USA, países nórdicos), la fenformina ha sido retirada del mercado dado que el riesgo de producir acidosis láctica es mayor que con las otras biguanidas. En particular la metformina parece estar asociada con una incidencia menor: en Suecia hubo 1,76 casos de acidosis láctica por millón de DDDs de fenformina, mientras que fueron sólo 0,13 casos por millón de DDDs de metformina (Bergman y col., 1978). Esta diferencia en la incidencia de acidosis láctica puede ser debida a diferencias en el metabolismo de ambos fármacos, así la fenformina experimenta hidroxilación polimórfica (Oates y col., 1982), como sucede con la debrisoquina, y hay evidencia de que

los metabolizadores lentos son más propensos a desarrollar acidosis láctica (Chaplin, 1985; Oates y col., 1981). Parece ser, según evidencias de estudios en rata, que el incremento en la concentración de lactato está relacionado con las concentraciones en sangre de las biguanidas. La metformina no sufre un metabolismo de largo alcance o extensivo, pero es activamente secretada a nivel renal (Sirtori y col., 1978), por lo que la eliminación es sensible al deterioro renal, y la mayoría de los casos de acidosis láctica asociados a metformina parecen haber tenido lugar en sujetos con daño renal (Campbell, 1985). Las biguanidas son un buen ejemplo de como la eliminación (farmacocinética) puede influir en los efectos adversos (farmacodinamia).

El consumo de biguanidas en Extremadura es un 300% inferior al de la media nacional y un 365% menor que el registrado en Andalucía, y por lo general es muy inferior, de un 165% a un 630%, al de los países nórdicos, excepto Noruega que tiene un consumo inferior al nuestro (ver tabla XXVIII y figura 25), cosa que nosotros achacamos, entre otros posibles factores, a posibles diferencias en los hábitos de prescripción. Está bien documentada la tradición británica de monoterapia con biguanidas, usualmente la metformina, en determinados casos de diabetes tipo II (Anónimo, 1977; Clarke y Campbell, 1977; Hermann, 1979; Lord y col., 1983). En este caso el consumo es un 33% mayor en Cáceres que en Badajoz, lo que nos podría hablar de una posible, pero pequeña, diferencia en los hábitos de prescripción de los médicos entre las dos provincias; dado que

las biguanidas representan sólo el 2% del consumo de antidiabéticos orales en Extremadura, por lo que a nivel global tienen una importancia muy relativa.

Respecto al consumo por colectivos, podemos observar (tablas X, XI y XII, y figuras 4, 5 y 6) que tanto en Badajoz, Cáceres y Extremadura en su conjunto, quien más utiliza las biguanidas es Isfas, que lo hace aproximadamente el doble que el Insalud, que es quien menos las utiliza, mientras que en Muface el consumo es intermedio.

La biguanida más usada es la buformina, que representa el 70% del consumo de biguanidas. Esto no deja de ser curioso, pues es la biguanida de la que menos se ha publicado, al menos en la literatura por nosotros consultada, y por lo tanto de la que menos información se tiene. La fenformina y la metformina se utilizan prácticamente igual, lo que tampoco deja de ser paradójico al tener la fenformina una incidencia diez veces superior a la metformina de producir acidosis láctica (Bergman y col., 1978), y estar retirada por este motivo del mercado en varios países (Erickson, 1983; Jervell, 1983). Hay que mencionar que la fenformina no se utiliza en Muface, ni en Badajoz ni en Cáceres, lo que está en la línea de que en este colectivo se realiza una terapéutica más racionalizada.

#### **UTILIZACIÓN DE SULFONILUREAS.**

Entre las acciones de las sulfonilureas es necesario distinguir las de corto y largo plazo. A corto plazo, las

sulfonilureas inducen la liberación de la insulina preformada en las células beta del páncreas, siendo necesario que estas células sean funcionantes. A largo plazo, la tolerancia a la glucosa mejora, pero los niveles plasmáticos de insulina, tanto basal como después de la glucosa, no permanecen altos, sino que pueden ir descendiendo; de ahí que se piense que la acción mantenida de los hipoglucemiantes orales se deba no sólo a la acción secretagoga de insulina en el páncreas sino también a una mejora o potenciación de la acción de la hormona en los tejidos, estableciéndose esta acción a nivel post-receptor, con lo que aumenta la utilización periférica de glucosa. Las sulfonilureas producen, además, un marcado descenso en la producción hepática de glucosa, de gran importancia en el tratamiento de la diabetes no dependiente de insulina (Flórez y col., 1988).

Hay una buena evidencia de que la respuesta aguda está relacionada con la dosis o la concentración sanguínea de las sulfonilureas, aunque casi no hay información comparando respuestas a dosis diferentes durante tratamientos a largo plazo. Las potencias relativas de las sulfonilureas durante tratamientos prolongados no han sido establecidas. Los ensayos secuenciales en que la diabetes no es controlada por un determinado fármaco, y que responde a un segundo, son de valor incierto (Ferner y Chaplin, 1987). No hay una evidencia global de que se controlen mejor los niveles de glucosa con fármacos de vida media de eliminación larga, dado que el número de ensayos relevantes es pequeño, luego los beneficios de este tipo de fármacos no son mayores que los de aquellos de vida media corta (Ferner y Chaplin, 1987).

La hipoglucemia prolongada, que a menudo es fatal, es la más común de las reacciones adversas graves de las sulfonilureas. En la práctica clínica parece ser que su aparición es más común, y se da con igual frecuencia con la clorpropamida y con la glibenclamida (Berger y col., 1986). La farmacocinética de la clorpropamida, su larga vida media de eliminación, la excreción renal de fármaco activo y la posibilidad de interacciones, explica su propensión para causar hipoglucemia (Seltzer, 1972). La glibenclamida difiere del resto de las sulfonilureas por su prolongada y continuada acumulación en el interior de los islotes (Hellman y col., 1984), lo que queda reflejado en su inusual farmacodinamia "in vitro" (Matthews y Shoton, 1984), y ayuda a explicar la alta incidencia de hipoglucemia prolongada con un fármaco que por los estudios agudos se pensaba que tenía una corta vida media de eliminación.

En las sulfonilureas hay una apreciable variación interindividual en la farmacocinética, por lo que la dosis no guarda una buena correlación con la concentración plasmática (Ferner y Chaplin, 1987).

El análisis de sus reacciones adversas corrobora que los fármacos con mayor vida media (v.g. clorpropamida), con excreción renal del fármaco o de sus metabolitos activos (v.g. acetohexamida) o con propiedades inusuales (v.g. glibenclamida), tienen más posibilidades de causar una hipoglucemia prolongada, que puede resultar fatal. Por lo anterior se aconseja, siempre que sea posible, el uso de fármacos con una vida media de eliminación corta, que sean extensivamente metabolizados y que

no tengan metabolitos activos (Ferner y Chaplin, 1987).

Respecto a su consumo en Extremadura, como podemos observar en la tabla VIII, es un 10% mayor que la media nacional, pero un 21% inferior al de Andalucía; es por lo general bastante superior (de un 88% a un 380%) al de los países nórdicos, excepto Suecia y Finlandia que tienen consumos más similares al nuestro.

Las sulfonilureas se utilizan un 24% más en Badajoz que en Cáceres, lo que estaría en consonancia con el hecho de que la diabetes se da más en medio urbano que en el rural ya que la población urbana es mayor en Badajoz que en Cáceres (tabla I).

La sulfonilurea más utilizada en Extremadura es la glibenclamida que supone un 60% del total de sulfonilureas consumidas, siendo también la más consumida en los países nórdicos (Nordic Council on Medicines, 1986c). Así en Noruega la glibenclamida ha desplazado a la clorpropamida (Jervell J, 1983), a pesar de que las dos producen hipoglucemia prolongada con la misma frecuencia (Berger y col., 1986). La gliclazida es la siguiente sulfonilurea más consumida, representando un 25% del consumo total. La glipizida, sería en principio la sulfonilurea de primera elección, dado que parece ser que produce más difícilmente hipoglucemia prolongada, además de ser de acción corta y rápida (Melander y col., 1989). Tanto la carbutamida como la acetohexamida están en franco desuso (tabla XV y figura 9).

Respecto a lo que sucede a nivel de los tres colectivos de asistencia sanitaria estudiados, vemos al observar las

tablas XIII, XIV y XV; y figuras 7, 8 y 9, que los datos de consumo de las sulfonilureas, tanto a nivel de Badajoz, Cáceres o Extremadura en su conjunto, son del orden de tres veces inferior en Muface que en Isfas o Insalud, lo que refuerza nuestras ideas acerca de las posibles explicaciones a tan marcadas diferencias, que fueron expuestas anteriormente en el apartado de insulinas y en el de antidiabéticos orales.

### 1.2.3. UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS.

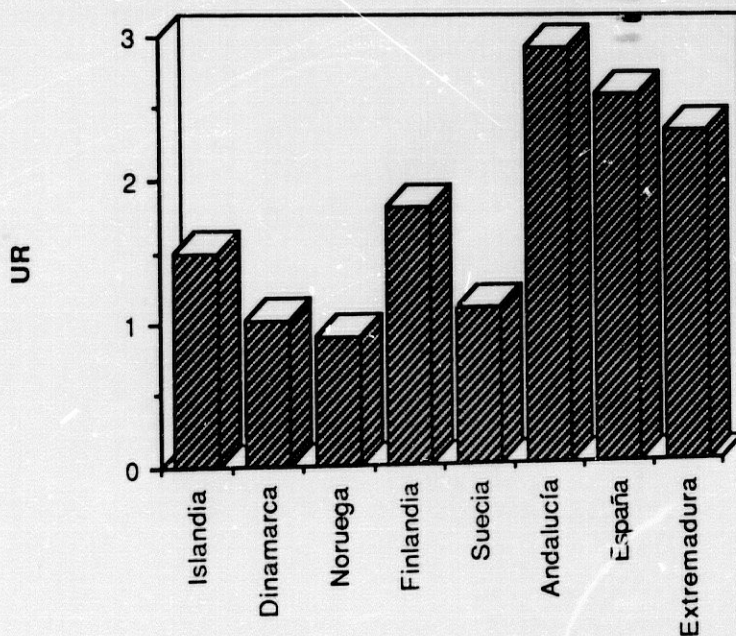
Si observamos la tabla XXVII y la figura 23 podemos ver que en plazo de cinco años, el consumo de fármacos antidiabéticos se ha incrementado un 18% en Badajoz y un 48% en Cáceres, lo que nos puede hablar, en principio, de un aumento mucho mayor en Cáceres que en Badajoz, de diagnósticos de diabetes. De todas formas es en Badajoz donde más fármacos antidiabéticos se dispensan, un 25% más que en Cáceres, lo que podría explicarse por el 54% más de población urbana que hay en Badajoz respecto a Cáceres (tabla I), y a que la diabetes mellitus se da más en el medio urbano que en el rural (Pallardo Sánchez y col., 1980). La utilización relativa nos daría un índice del uso de antidiabéticos orales respecto de insulinas, y como observamos en la tabla XXVII y figura 24 ha sufrido una disminución muy importante y similar, tanto en Badajoz, un 35%, como en Cáceres, un 36%.

El consumo es superior en un 9% a la media nacional, pero inferior en un 15% al que se produce en



Andalucía; siendo inferior al de Suecia y Finlandia, pero mayor que el de Noruega, Dinamarca e Islandia (Tabla XXVIII y figura 25).

Los fármacos antidiabéticos que más se utilizan en Extremadura son los antidiabéticos orales que representan el 70%, mientras que las insulinas sólo suponen el 30% restante. Éste es un hecho diferenciador de la terapéutica farmacológica de la diabetes entre Extremadura, Andalucía, España y los países nórdicos, en los que hay más paridad en el consumo de antidiabéticos orales e insulinas, tal y como reflejan sus valores de UR, más cercanos a la unidad (Tabla XXVIII y figura 26).



**Figura 26.** Utilización relativa de los fármacos antidiabéticos de los países nórdicos (Nordic Council on Medicines, 1986c), Andalucía, España (Pagés Jiménez y col, 1987) y Extremadura.

Estas diferencias tan notables en el consumo relativo de antidiabéticos orales respecto a las insulinas, pensamos que pueden ser debidas, en su mayor parte, a la existencia de distintos hábitos terapéuticos entre los médicos de estos países y los del nuestro en el tratamiento de la diabetes tipo II, en concreto a la mayor utilización de insulinas en la diabetes tipo II. Como ya apuntamos anteriormente, aunque los diabéticos tipo II necesitan menos cantidad de insulina que los afectados por la diabetes tipo I (Schade y Eaton, 1985) son la gran mayoría, representando el 85% del total de la población diabética (Baker y Farland, 1984).

En la diabetes tipo I, la insulina es por definición necesaria para la supervivencia, lo que quiere decir que su uso en esta indicación no está influenciado por los hábitos terapéuticos. Se han encontrado diferencias reales en la prevalencia de la diabetes mellitus tipo I (Cruickshanks y col., 1985), pero la insulina también se usa, y mucho, en la diabetes tipo II, luego las cifras de insulina no nos pueden describir la prevalencia de la diabetes tipo I. En la diabetes tipo II el tratamiento puede ser a base de antidiabéticos orales, insulina, dieta y ejercicio físico, luego las cifras de antidiabéticos orales tampoco son un buen marcador de la prevalencia de la diabetes tipo II. Sin embargo, las cifras totales de medicamentos antidiabéticos sí son un buen indicador de la prevalencia de la diabetes mellitus en general (Anía, 1988), dado que los medicamentos antidiabéticos tienen esa única indicación.

En resumen, de todo lo anterior se puede

desprender el hecho de que por que un medicamento sea dispensado, no significa necesariamente que sea consumido. Para los medicamentos antidiabéticos hay razones para asumir una buena y clara concordancia entre las cifras de dispensación y las de uso, por lo que las cifras de dispensación pueden ser usadas para describir tendencias en el tiempo y patrones de uso (Bergman, 1978; Stika, 1984).

Por otra parte, las dosis diarias prescritas pueden diferir de las DDDs, y de hecho se han encontrado diferencias (Griffiths y col., 1983 y 1985), pero no parece probable que dichas diferencias sean de una magnitud tal que puedan influenciar en los patrones de utilización globales. De todas formas sería provechoso un estudio sobre las dosis diarias prescritas de fármacos antidiabéticos en nuestro medio.

## 2. HÁBITOS TERAPÉUTICOS.

Dado que una de las posibles explicaciones a las marcadas diferencias encontradas en la utilización de los fármacos antidiabéticos es la existencia de distintos hábitos terapéuticos entre los prescriptores, hemos intentado mediante una encuesta-cuestionario aproximarnos lo más posible al tratamiento de la diabetes mellitus tipo II (ya que en la tipo I al ser la insulina imprescindible para la supervivencia, como ya dijimos anteriormente, no pensamos que influyan los hábitos terapéuticos), y de esta forma intentar valorar las ideas terapéuticas generales entre los médicos.

Los tres casos distintos cubren prácticamente la totalidad del espectro terapéutico, desde la dieta como única medida, a la administración de insulina. Como sólo hemos encontrado un trabajo sobre esta materia y con la misma metodología (Griffiths y col., 1986), nuestros resultados van a ser siempre comparados al trabajo realizado por estos autores.

De la observación de los resultados en el caso 1 (Tabla XIX y figura 13), podemos sacar como consecuencias que los médicos especialistas en medicina familiar y comunitaria, tienen más uniformidad de criterios que el resto de los médicos. La medida terapéutica mayoritaria en Extremadura es la administración de sulfonilureas asociadas a la dieta, mientras que en Suecia, Noruega y Ulster lo es la intensificación de las medidas terapéuticas (tabla XXIX y figura 27), cabe también destacar la unanimidad existente en no usar biguanidas más sulfonilureas.

En el caso 2 que es el de una diabetes sintomática con sobrepeso y algunas complicaciones, cabe destacar que la elección de la prescripción de insulina es de 3 a 8 veces superior en Extremadura que en Suecia, Noruega y el Ulster (Tabla XXIX y figura 28)..

En el caso 3, tanto en Extremadura como en Noruega, Suecia o el Ulster, la medida mayoritaria es la administración de insulina (tabla XXIX y figura 29).

En este estudio de hábitos de prescripción lo que queda claro es la amplia utilización de insulina en la diabetes tipo II, especialmente en el caso de la existencia de fallos en el tratamiento y en la diabetes con complicaciones.

Están claros también las diferencias existentes entre los distintos médicos a la hora de la elección de la terapéutica antidiabética. Estas diferencias son más prominentes en la elección de los fármacos que en el inicio del tratamiento farmacológico, así los médicos especialistas en medicina familiar y comunitaria están más inclinados que el resto de los médicos a la iniciación más temprana de un tratamiento farmacológico. Además de ser los que tienen un criterio más homogéneo en las respuestas a los tres casos aquí tratados.

**Tabla XXIX.** Respuestas de los médicos a los casos 1, 2 y 3 en porcentaje.

	<u>Dieta</u>	<u>Biguanidas</u>	<u>Sulfonilureas</u>	<u>Sulfonilureas+Biguanidas</u>	<u>Insulina</u>	<u>Otras</u>
<b>CASO 1</b>						
Ulster	51	8	34	0	6	1
Noruega	52	3	26	0	17	2
Suecia	65	3	30	0	1	1
Extremadura	37	10	51	0	2	0
<b>CASO 2</b>						
Ulster	7	30	45	4	13	1
Noruega	11	5	77	2	5	0
Suecia	7	6	80	3	4	0
Extremadura	0	8	51	2	39	0
<b>CASO 3</b>						
Ulster	-	3	15	37	44	1
Noruega	-	2	13	13	71	1
Suecia	-	1	7	40	49	3
Extremadura	-	4	22	8	64	2

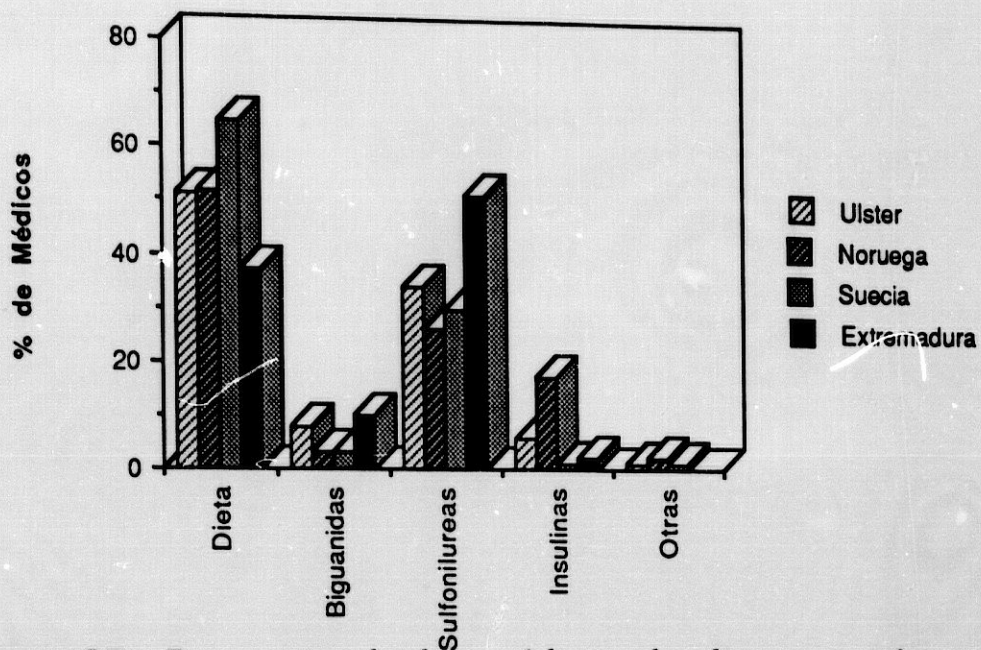


Figura 27. Respuesta de los médicos de diversos países y Extremadura al caso 1.

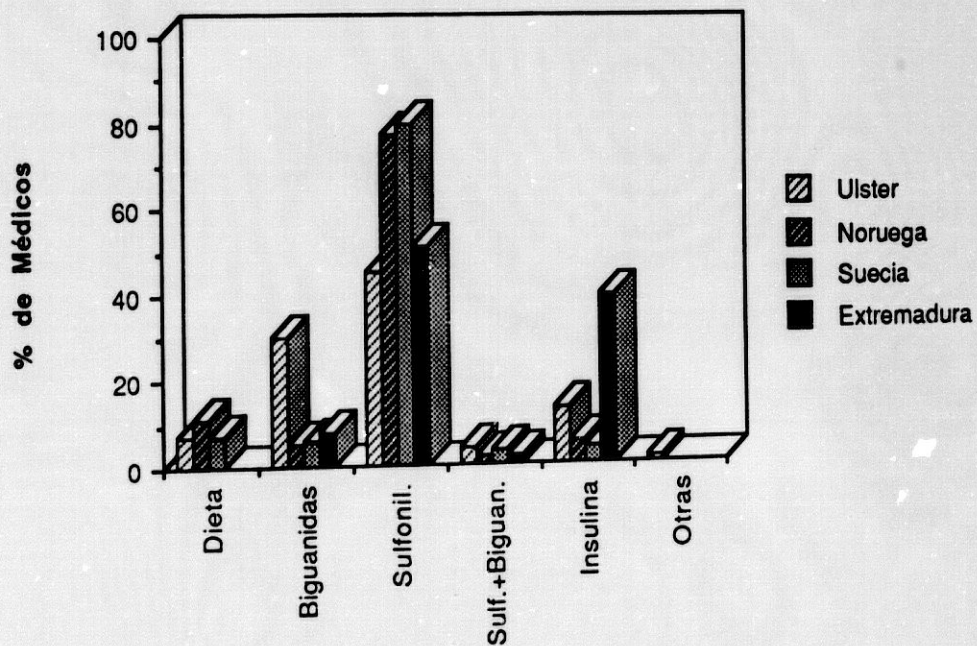
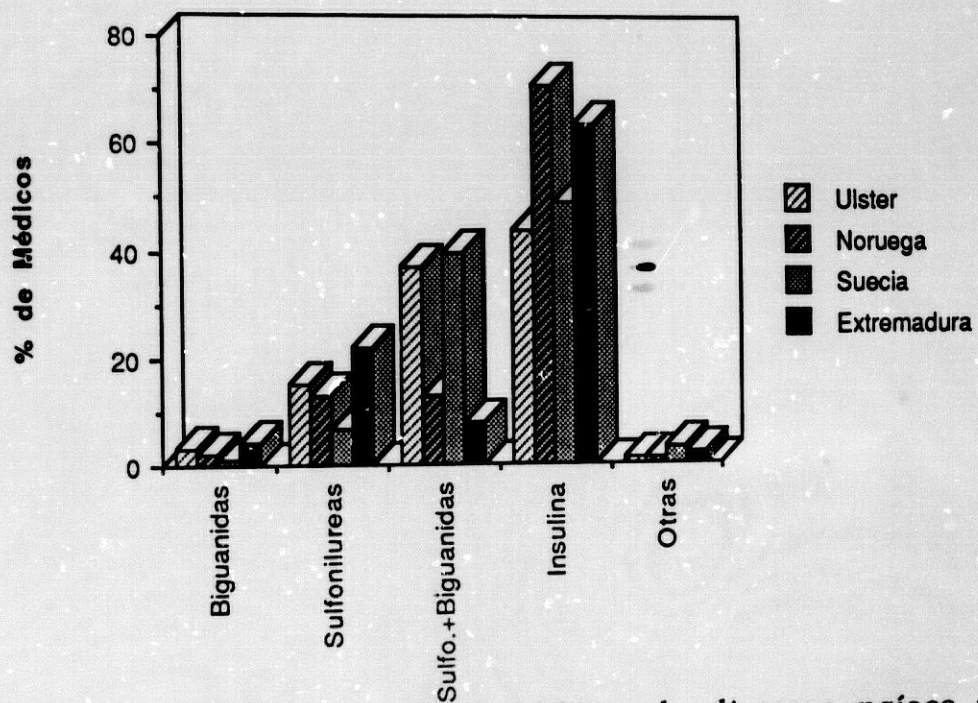


Figura 28. Respuestas de los médicos de diversos países y Extremadura al caso 2.



**Figura 29.** Respuestas de los médicos de diversos países y Extremadura al caso 3.



### **3. FENOTIPO METABÓLICO DE DEBRISOQUINA.**

#### **3.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DIABÉTICA.**

El objetivo central en este estudio ha sido la determinación del fenotipo de debrisoquina en una población diabética y su comparación con una población sana control realizada anteriormente en nuestro Departamento. Este estudio se ha realizado en una población con una serie de características definidas anteriormente, siendo representativa de otra población con características similares.

En relación al origen geográfico tenemos que decir que, en nuestro caso, los diabéticos eran en su mayoría de origen extremeño (62,3%), aunque también había una gran proporción que pertenecía a la Comunidad Autónoma de Galicia (37,7%). Sin embargo, este distinto origen no parece tener importancia, ya que se sabe por los trabajos de distintos autores que las diferencias por el origen de las poblaciones sólo se manifiestan cuando se trata de razas distintas, pero no dentro de la misma raza caucásica, y menos aún dentro de un mismo país (Schmidt y col., 1985, Iyün y col., 1986). También en el estudio realizado por LLerena en 1988, sobre la valoración de los diferentes orígenes entre los voluntarios sanos, respecto al fenotipo de debrisoquina, no encuentra diferencias en dicho fenotipo debido al origen geográfico, dentro de la misma raza caucásica.

Otro parámetro a la hora de valorar la población

es la edad. En nuestro grupo, existe un rango de edad de 16 a 88 años, con una media de 62,8 +13,4 años. Es evidente la gran mayoría de personas mayores en nuestro estudio, cosa lógica si tenemos en cuenta que el 85 % de los pacientes diabéticos diagnosticados padecen una diabetes de tipo II, y que este tipo de diabetes se presenta a partir de los 40 años, alcanzando su cenit a partir de los 55 años.

También LLerena (1988) en su estudio sobre el fenotipo de debrisoquina en relación a la edad, tampoco encuentra diferencias significativas en la población estudiada. Aunque no se puede afirmar concluyentemente que no existan diferencias en los estudios del fenotipo metabólico debidas a la edad, parece que es poco probable que dichos fenotipos se afecten o varíen.

Otro punto a tener en cuenta, es la valoración de las diferentes profesiones de los sujetos. En nuestro estudio la población es bastante homogénea (amas de casa, agricultores etc), expuesta por lo tanto a los mismos factores ambientales, reuniendo así unas características de homogeneidad.

### **3.2. ESTUDIO DEL FENOTIPO EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA**

Como ya comentamos, en apartados anteriores, realizamos el estudio del polimorfismo de debrisoquina en una población de 146 diabéticos y la comparamos con una población sana control de 378 voluntarios sanos.

En nuestra población diabética, al igual que

sucede en la población sana control, se demuestra la existencia de polimorfismo, con una representación bimodal (figura 17).

En relación a la antimoda para debrisoquina, fué establecida por Evans y col., en 1980 en el valor de 12,6, y este valor se ha mantenido para todos los estudios posteriores. En nuestra población hemos seguido el mismo criterio para la antimoda de debrisoquina.

Basándonos en el valor de 12,6 aparece una proporción muy similar de metabolizadores rápidos y lentos para los dos tipos de poblaciones (6,1% para la población diabética y 6,6% para la población sana de metabolizadores lentos, y un 93,4% y 93,9% de metabolizadores rápidos para la población diabética y sana respectivamente.

El análisis matemático de los índices metabólicos de estas dos poblaciones, da como resultado que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los índices metabólicos rápidos y lentos de ambas poblaciones. Asimismo, tampoco existen diferencias significativas entre el porcentaje de metabolizadores lentos entre ambas poblaciones.

El control genético del polimorfismo metabólico de algunos citocromos P450 dependientes de algunas monooxigenasas microsomales ha sido bien estudiado estos últimos años, siendo la hidroxilación de debrisoquina y la N-oxidación de esparteina de las primeras vías estudiadas (Mahgboub, 1977; Eichelbaum y col., 1979).

Nosotros hemos querido estudiar el metabolismo oxidativo de debrisoquina y su relación con otros fármacos concretamente con los fármacos antidiabéticos. Asimismo hemos

querido ver la posible relación entre el metabolismo de debrisoquina y el metabolismo de los hidratos de carbono, para ver si una alteración en este último, como sucede en la diabetes concretamente, afectaría al metabolismo de debrisoquina.

### 3.2.1. POBLACIÓN DIABÉTICA GENERAL

En la población analizada de 146 diabéticos, hemos encontrado una bimodalidad en el fenotipo metabólico de debrisoquina, utilizando el método de representación gráfica de la distribución de frecuencias de los índices metabólicos (figura 17).

El polimorfismo de debrisoquina ha sido sobradamente demostrado en muchos estudios de población, así como en estudios de nuestro grupo (Benítez, 1988), como hemos visto en nuestros resultados respecto a una población sana control.

En relación a la antimoda para debrisoquina fué establecida por Evans y col., en 1980 en el valor de 12,6 y en todos los estudios posteriores se ha seguido manteniendo el mismo valor para diferenciar metabolizadores rápidos y metabolizadores lentos.

Basándonos en el valor de 12,6 se mantienen muy similares los porcentajes de metabolizadores rápidos (93,9%) y metabolizadores lentos (6,1%) en la población diabética con los encontrados en la población sana control (93,4% de metabolizadores rápidos y 6,6% de metabolizadores

lentos), no existiendo diferencias significativas entre los índices metabólicos rápidos de ambas poblaciones.

### 3.2.2. INFLUENCIA DEL TIPO DE DIABETES

En nuestro estudio hemos diferenciado los dos tipos de diabetes, no encontrando tampoco diferencias significativas entre ambos tipos y la población sana. Hay que resaltar el escaso número de pacientes con diabetes tipo I que tenemos, pero es necesario tener en cuenta, como ya dijimos anteriormente, que la diabetes tipo I sólo representa el 10% de la población diabética.

Esta división era necesaria hacerla para diferenciar, no sólo la posible influencia de los distintos tratamientos en ambos tipos de diabetes y la influencia de la edad de aparición de la enfermedad, sino también para eliminar la posible influencia de otros fármacos, pues en la diabetes tipo I se trata de personas jóvenes, y generalmente están tratadas únicamente con insulina, mientras que en la de tipo II, la mayoría de los pacientes están tomando antidiabéticos orales más otros fármacos.

En un estudio similar Zysset y Wietholtz, 1988, estudiaron la farmacocinética de antipirina en pacientes diabéticos, y enfatizaron en la importancia de distinguir entre los dos tipos de diabetes, llegando a la conclusión de que en los diabéticos tipo II, estaba disminuido el metabolismo de antipirina

debido a su condición diabética y no debido a otros fármacos concomitantes, opinando estos autores que la no diferenciación entre ambos tipos de diabetes es la responsable de la existencia de discrepancias encontradas en la literatura.

### 3.2.3. INFLUENCIA DE LA INSULINA

Se ha analizado la influencia de la insulina sobre el fenotipo de debrisoquina. Tanto en pacientes diabéticos tipo I, como en aquellos pacientes de diabetes tipo II tratados únicamente con insulina, no se han encontrado diferencias significativas entre ellos y la población sana.

Tampoco Bechtel y col., en 1988 encontraron diferencias en sus estudios del metabolismo de debrisoquina en pacientes tratados con insulina y sujetos normales, encontrando, sin embargo, variación en el metabolismo de cafeína en estos pacientes.

### 3.2.4. INFLUENCIA DE LAS SULFONILUREAS

Las sulfonilureas son normalmente utilizadas en el tratamiento de la diabetes tipo II. Estas sustancias están relacionadas estructuralmente con la sulfonamida, pero entre ellas existen diferencias estructurales importantes, y no todos los componentes del grupo son metabolizados por la misma vía.

La glibenclamida, es la sulfonilurea más utilizada.

no sólo por nuestra población diabética, sino también en Extremadura y en distintos países europeos, como hemos visto en nuestros resultados. Esta sustancia es metabolizada por encimas microsomales hepáticas, y es posible que esta vía esté bajo control genético, ya que los niveles plasmáticos de glibenclamida varían ampliamente con la dosis (Sartor y col., 1989).

Un estudio en Suecia (Asplund y col., 1983) que analizaba las muertes de 57 pacientes sucedidas tras la administración de glibenclamida reveló que la mayoría habían sufrido una seria hipoglucemia tras la administración de 2,5 mg de glibenclamida/día, y pensaron que posiblemente estos sujetos eran metabolizadores lentos de la glibenclamida, aunque sin relación alguna con la oxidación de debrisoquina según apuntaron otros autores (Peart y col., 1989). Estos autores pensaron que lo que podría ocurrir es que existiera una vía metabólica menor que si puede estar relacionada con la debrisoquina, pero que al metabolizarse por esta vía una mínima cantidad de fármaco, no se afecte para nada su farmacocinética. Una situación similar ocurre con el metabolismo de propranolol según aportaron Silas y col., en 1984.

En este aspecto estos resultados son similares a los encontrados por Peart y col., en 1987 para la tolbutamida, otra sulfonilurea cuyo metabolismo ha sido ampliamente estudiado, como ya apuntamos en nuestra introducción. Respecto al metabolismo de este fármaco se ha llegado a la conclusión de que la tolbutamida sufre polimorfismo genético, aunque la encima responsable aún no ha sido identificada (Guengerich y col., 1986).

La existencia de metabolizadores lentos de tolbutamida han sido bien descrita (Scott y Porffebarger, 1979), pero la incidencia de estos metabolizadores lentos no es, sin embargo, conocida, y Peart y col. en 1987 llegaron a concluir que su metabolismo no tiene relación alguna con el de la debrisoquina..

Respecto a la glipizida, se sabe que su estructura es muy similar a la glibenclamida, y es muy posible que el metabolismo de ambos fármacos esté muy relacionado (Peart y col., 1989). Del resto de las sulfonilureas no tenemos noticias en la literatura respecto a su metabolismo

En nuestra muestra de 135 diabéticos tipo II, que es donde están indicadas las sulfonilureas, tenemos 65 pacientes (48,1%). De éstos, 41 están controlados con glibenclamida, 16 con gliclazida y el resto con otras sulfonilureas. El resto lo está o bien a base de dieta únicamente o bien con insulina, ya que tratados con biguanidas, que sería la otra posibilidad, no tenemos ningún paciente.

En este sentido no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto al fenotipo de debrisoquina en relación con la población sana. Ésto nos lleva a la conclusión de que tanto la glibenclamida, como la tolbutamida y glipizida no afectan para nada al metabolismo de debrisoquina.



### 3.2.5. INFLUENCIA DE LA DIETA.

En este apartado estamos valorando la influencia de la enfermedad en sí con el fenotipo de debrisoquina.

Como ya dijimos en la introducción, existen estudios que han demostrado que la diabetes mellitus no controlada afecta la disponibilidad de un gran número de fármacos en modelos animales, tanto in vivo como in vitro, siendo, al parecer, el principal mecanismo responsable una alteración del contenido y composición del citocromo P450.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas entre los 40 pacientes (29,6%) y la población sana control, lo que nos indica ~~la~~ no relación aparente entre el metabolismo de los hidratos de carbono y el fenotipo de debrisoquina.

CONCLUSIONES

1. Se consumen más fármacos antidiabéticos en Badajoz que en Cáceres, siendo el colectivo de Isfas el que más ampliamente los utiliza.
2. Existen marcadas diferencias en la utilización de fármacos antidiabéticos entre Muface y el resto de los colectivos estudiados de asistencia sanitaria de Extremadura.
3. El menor uso de fármacos antidiabéticos por parte de Muface nos parece, en principio, atribuible a diferencias de edad y de tipo sociocultural.
4. Los antidiabéticos orales son los fármacos antidiabéticos más ampliamente utilizados, siendo las sulfonilureas los más extensamente usados.
5. La sulfonilurea más utilizada es la glibenclamida, siendo a su vez el fármaco antidiabético más ampliamente usado.
6. Las biguanidas tienen una utilización prácticamente testimonial, siendo la de mayor uso la buformina.
7. Existen marcadas diferencias de utilización de los fármacos antidiabéticos entre los países nórdicos y nuestro medio.

8. Hemos encontrado marcadas diferencias en los hábitos terapéuticos de la diabetes mellitus tipo II entre los médicos extremeños.

9. Hay marcadas diferencias en los hábitos terapéuticos de la diabetes mellitus tipo II entre los médicos extremeños y los del Ulster, Suecia y Noruega.

10. No hemos encontrado diferencias significativas en el metabolismo oxidativo de debrisoquina entre la población sana y la diabética.

11. No parece haber evidencias de que el metabolismo oxidativo de debrisoquina se vea influenciado por la terapéutica antidiabética, ya sea ésta de tipo farmacológico o de tipo dietético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acevedo P, García Iñesta A. Evaluation of the dosages of Spanish pharmaceutical specialities. En: Bonal J, Poston JW eds. Progress in Clinical Pharmacy VI. Cambridge University Press, Cambridge, 129-133, 1984.
2. Achong MR, Hauser BA, Krusky JL. Rational and irrational use of antibiotics in a Canadian teaching hospital. Can Med Assoc J, 116: 256-262, 1977
3. Adesnik M, Atchison M. Genes for cytochrome P450 and their regulation. CRC Crit Rev Biochem, 19: 247, 1986.
4. Agenas I, Andrew M. Use of statistics on medicines. En: Nordic Statistics on Medicines 1981-1983. Part 1. Nordic Council on Medicines, Uppsala, 21-38, 1986.
5. American Society of Hospital Pharmacists eds.: American Hospital Formulary Service. Drug Information 86, Bethesda, 1986.
6. Andrew M. Drug utilization statistics-a review. En: Ostino G, Martini N, Van der Kleijn eds: Progress in Clinical Pharmacy IV. Elsevier Biomedical Press. Amsterdam, 95-105, 1982.
7. Anía BJ. Correlación entre prevalencia de diabetes mellitus y temperatura media anual. Med Clin (Barc), 91: 41-44, 1988.
8. Anónimo. Consumption of drugs: Report on a symposium. Euro 3102. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 1970.
9. Anónimo. Biguanides in diabetes. Br Med J, 2: 1436-1439, 1977.
10. Anónimo. Le traitement du diabete de type II. Folia Pharmacother, 13: 65-67, 1986.
11. Ascaso JF. Tratamiento insulínico de la diabetes mellitus. Medicine (ed. española), 42: 1754-1757, 1985.
12. Asmal AC, Marble A. Oral hypoglycaemic agents: An update. Drugs, 28: 62-78, 1984.
13. Asplund K., Wiholm B-E, Lithner F. Glibenclamide-associated hypoglycaemia : A report on 57 cases. Diabetologia, 24: 412-417, 1983.
14. Back DJ, Sutcliffe F, Tjia JF. Tolbutamide as a model drug for the study of enzyme induction and enzyme inhibition in the rat. Br J Pharmacol, 81: 557-562, 1984.
15. Baker C, Farland KF. Endocrinology. En: Rakel RE ed.: Textbook of Family Practice, WB Saunders, Filadelfia, 949-997, 1984.
16. Baksaas I, Lunde PKM, Halse M, Halvorsen IK, Skobba TJ, Stromnes B. Drug dose statistics. List of defined doses for drugs registered in Norway. Norsk Medisinaldepot, Oslo, 1975.

17. Baksaas I. Drug utilization studies-at overall, prescription and patients levels. Thesis. Ullevål Hospital, University of Oslo, Oslo-Skien, 1980.
18. Baksaas I, Lunde PKM. Drug utilization: Pharmacokinetics in the community. *Trends Pharmacol Sci*, 2: V-VII, 1981
19. Bakssas I, Lunde PKM. National drug policies: The need for drug utilization studies. *Trends Pharmacol Sci*, 7: 331-338, 1986.
20. Balant L. Les sulfonilurées hypoglicemiantes: un probleme de generations?. Considerations pharmacocinetiques et pharmacodynamiques. *Diabete Metab*, 4: 135-143, 1978
21. Balant L. Clinical pharmacokinetics of sulphonylurea hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet*, 6: 215-241, 1981.
22. Barbeau A, Cloutier T, Roy M, Plasse L, Paris I, Poirier J. Ecogenetics of parkinsons disease : 4-hydroxylation of debrisoquine. *Lancet*, 7: 1213-1215, 1985.
23. Barbeira Barja JM, Levy Mahfoda M, García Iñesta I. Consumo de medicamentos antidiabéticos. Uso relativo de antidiabéticos orales respecto a insulinas. *Inf Ter Segur Soc*, 7: 112-118, 1983.
24. Barnett AH, Eff C, Leslie RDG, Pyke DA. Diabetes in identical twins: A study of 200 pairs. *Diabetologia*, 20: 87-93, 1981.
25. Bechtel Y.C., Joanne C., Grangmottet M., Bechtel P.R. The influence of insulin-dependent diabetes on the metabolism of caffeine and the expression of the debrisoquin oxidation phenotype. *Clin Pharmacol Ther*, 44: 408-417, 1988.
26. Benítez J, Llerena A, Cobaleda J. Debrisoquine oxidation polymorphism in a Spanish population. *Clin Pharmacol Ther*, 44 (1): 74-77, 1988.
27. Bentley P, Oesch F. Foreign compound metabolism in the liver. En: Popper H, Schaffner F eds.: *Progress in Liver Diseases*. Grune and Stratton, New York, 157-178, 1982.
28. Berger W, Cardiff F, Pasquel M, Rump A. Die relative Häufigkeit der Schweren Sulfonilharnstoff-Hypoglikämie in den letzten 25 Jahren in der Schweiz. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 116: 145-151, 1986.
29. Bergman U, Elmes P, Halse M, Halvorsen T, Hood H, Lunde PKM, Sjöqvist F, Wade OL, Westerholm B. The measurement of drug consumption. Drugs for diabetes in Northern Ireland, Norway and Sweden. *Eur J Clin Pharmacol*, 8: 83-89, 1975.
30. Bergman U. Studies of drug utilization. Cinical, pharmacological and epidemiological aspects. Tesis doctoral. Stockholm, 1978.
31. Bergman U, Boman G, Wiholm B-E. Epidemiology of adverse drugs reactions to phenformin and metformin. *Br Med J*, 2: 464-466, 1978.

32. Bergman U, Grimsson A, Wahba AHW, Westerholm B eds.: Studies in drug utilization. European Series No. 8. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 1979.
33. Bergman U. International comparisons of drug utilization: Use of antidiabetic drugs in seven European countries. En Bergman U, Wahba AHW, Grimsson A, Westerholm B. eds.: Studies in drug utilization. Methods and applications. WHO Regional Publications, European Series No 8. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 147-162, 1979.
34. Bertilson L, Mellstrom B, Sjöqvist F, Martensson B, Asberg M. Slow hydroxylation of nortriptyline and concomitant poor debrisoquine hydroxylation: clinical implications. *Lancet* 7: 560-561, 1981.
35. Binns TB. Sensible prescribing. I-the context of prescribing. *Practitioner*, 214: 118-131, 1975.
36. Boethius G, Sjöqvist F. Doses and dosage intervals of drugs-clinical practice versus pharmacokinetics principles. *Clin Pharmacol Ther* 24: 255-261, 1978.
37. Bonal de Falgás J, Castro Cels I eds.: Manual de formación para farmacéuticos clínicos. Ediciones Diaz de Santos, Madrid, 1989.
38. Boobis A, Caldwell J, De Matteis F, Davies D eds.: Microsomes and drug oxidations. Taylor and Francis, London, 1985.
39. Bodansky HJ, Drury PL, Cudworth AG, Evans DAP. Acetylator phenotypes and type I (insulin-dependant) diabetes with microvascular disease. *Diabetes*, 30: 907-910, 1981.
40. Brodie DC. Drug utilization and drug utilization review and control (NCHS-RD-70-8). Department of Health, Education and Welfare. National Center of Health Services Research and Development. Health Services and Mental Health Administration. Rockville, MD, 1976.
41. Burrows AW, Hockaday TDR, Mann JI, Taylor JG. Diabetic dimorphism according to acetylator status. *Br Med J*, 1: 208-210, 1978.
42. Campbell RK. Diabetes. En: Herfindal ET, Hirschman JL eds.: Clinical pharmacology and therapeutics. 3 rd ed. Williams & Wilkins. Baltimore, 546-576, 1984.
43. Campbell IW. Metformin and the sulphonilureas: comparative risks. *Horm Metab Res (Suppl.)*, 15: 105-111, 1985.
44. Cartwright RA, Philip PA, Rogers HJ, Glasan RW. Genetically determined debrisoquine oxidation capacity in bladder. *Carcinogenesis*, 5: 1191-1192, 1984.
45. Castle M, Wilfert CM, Cate TR. Antibiotic use at Duke University medical center. *JAMA*, 237: 2519-2832. 1977.



46. Chaplin S. Genetically determined differences in susceptibility to adverse drug reactions. *Adverse Drugs Reaction and Acute Poisoning Reviews*, 4: 211-236, 1985.
47. Clarke BF, Campbell IW. Comparison of metformin and chlorpropamide in non-obese maturity-onset diabetics uncontrolled by diet. *Br Med J*, 2: 1576-1578, 1977.
48. Colombo F, Shapiro S, Slone D, Tognoni G eds. : *Epidemiological evaluations of drugs*. Elsevier/North Holland, Amsterdam, 1977.
49. Conley BE. *Social and economic aspects of drug utilization research*. Drug Intelligence Publications, Hamilton, IL. 1976.
50. Counts G. Review and control of antimicrobial usage in hospitalized patients. *JAMA* 238: 256-262, 1977.
51. Crooks J. Methods of "audit" in drug use. En: Duchêne Marullaz P ed. : *Advances in pharmacology and therapeutics*. Vol. 6. *Clinical Pharmacology*. Pergamon Press, Oxford, 189-203, 1978.
52. Cruickshanks KJ, LaPorte RE, Dorman JE. The epidemiology of insulin dependent diabetes mellitus: Etiology and diagnosis. En: *Coping with juvenile diabetes*. Thomas CC, Springfield, 332-355, 1985.
53. Daintith H, Stevenson IH, O'Malley KO. Influence of diabetes mellitus on drug metabolism in man. *Int J Clin Pharmacol*, 13: 55-58, 1976.
54. Dajani RM, Kayyali S, Saheb SE, Birbari A. A study on the physiological disposition of acetophenetidine by the diabetic man. *Comp Gen Pharmacol*, 5: 1-9, 1974.
55. Danhof M, Verbeek RMA, van Boxtel CJ, Boeijinga JK, Breimer DD. Differential effects of enzyme induction on antipyrine metabolite formation. *Br J Clin Pharmacol*, 13: 379-386, 1982.
56. Danhof M, Krom DP, Breimer DD. Studies on the different metabolic pathways of antipyrine in rats: Influence of phenobarbital and 3-methylcholantrene treatment. *Xenobiotica*, 9: 695-702, 1979.
57. Davies DS. Principles of clinical pharmacology II. Drug biotransformation. En : Lemberger L, Reidemberg MM, Eds.: *Proceedings of the second world conference on clinical pharmacology and therapeutics*. Bethesda, Aspet, 11-18, 1984.
58. DeFronzo RA, Ferrannini E. The pathogenesis of non insulin-dependent diabetes. *Medicine*, 61: 125-140, 1982.
59. Diaz de Torres P, Benedí González A. La prestación farmacéutica de la Seguridad Social en el período comprendido entre los años 1979 y 1987. *Inf Ter Segur Soc* 12: 52-58, 1988.

60. Doar JWH, Thompson ME, Wilde CE, Sewell PFJ. Influence of treatment with diet alone on oral glucose tolerance test and plasma sugar and insulin levels in patients with maturity-onset diabetes-mellitus. *Lancet*, 1: 1263-1266, 1975.
61. Drayer DE, Reidemberg MM. Clinical consequences of polymorphic acetylation of basic drug. *Clin Pharmacol Ther*, 22: 251-255, 1977.
62. Editorial. Opren scandal. *Lancet*, 1: 219-220, 1983.
63. Eichelbaum M, Spambrucker N, Steincke B, Angler HJ. Defective N-oxidation of sparteine in man: A new pharmacogenetic defect. *Eur J Clin Pharmacol*, 16: 183-187, 1979.
64. Eichelbaum M. Defective oxidation of drugs: Pharmacokinetics and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet*, 7: 1-22, 1982.
65. Engel A, Siderius P. The consumption of drugs: Report on a study 1966-1967. EURO 3101. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 1968.
66. Erickson J. Second-generation sulphonylureas in the treatment of diabetes mellitus. *Hosp Pharm*, 18: 340-343, 1983.
67. Evans DAP, Mahgoub A, Sloan TP, Idle JR, Smith RL. A family and population study of the genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population. *J Med Genet* 17 : 102-105, 1980.
68. Evans DAP, Manley RA, McKusick UA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br J Med*, 13: 485-491, 1960.
69. Evans DAP, Harner D, Downham DY, Whibley EJ, Idle JR, Ritchie J, Smith RL. The genetic control of sparteine and debrisoquine metabolism in man with new methods of analysing bimodal distributions. *J Med Genet*, 20: 321-329, 1983.
70. Fass FH, Carter WJ. Cytochrome P450 mediated drug metabolism in the streptozotocin diabetic rat. *Horm Metab Res*, 12 : 706-707, 1980
71. Ferner RE, Alberti KGMM. Why is there still disagreement over insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus?. *Diabetic Med*, 3: 13-17, 1986.
72. Ferner RE, Chaplin S. The relationship between the pharmacokinetics and pharmacodynamics effects of oral hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet*, 12: 379-401, 1987.
73. Figuerola D, Castell C, Lloveras G. La diabetes en España. Análisis de la prevalencia y atención médica según el consumo de fármacos y material de autocontrol. *Med Clin (Barc)*, 91: 401-405, 1988.
74. Fletcher P, Hirji MR, Alexander L, Mucklow JC. The effect of diabetes mellitus exercise, and single doses of biguanides upon lactate metabolism in man. *Br J Clin Pharmacol*, 21: 691-699, 1986.

75. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. eds: Insulina e hipoglucemiantes orales. Glucagón. Farmacología Humana, Tomo II. EUNSA, Pamplona, 735-747, 1988.
76. Forsén L. Reasons for variations in hospital stays-a statistical analysis of selected surgical diagnosis in the hospital in the county of More og Romsdal. The Norwegian Research Council for Science and Humanities. Unit for Health Services Research, report 5, Oslo, 1981.
77. Fuller JH. Clinical trials in diabetes mellitus. En Mann et al. (eds.): Diabetes in epidemiological perspective. Churchill Livingstone, Edinburg, 265-285, 1983.
78. Garber AJ. Diabetes mellitus. En : Steiner JH ed : Medicina Interna. 2ª edición, tomo II. Salvat Editores S.A., Barcelona : 2077-2111, 1987.
79. Gerich JE. Sulfonylureas in the treatment of diabetes mellitus - 1985. Mayo Clin Proc, 60: 439-443, 1985.
80. Gibbs CW jr, Gibson JT, Newton DS. Drug utilization review of actual versus preferred pediatric antibiotic therapy. AM J Hosp Pharm, 30: 892-899, 1973.
81. Goldberg DM. The expanding role of microsomal enzyme induction and its implications for clinical chemistry. Clin Chem, 26: 691-699, 1980.
82. Griffiths K, McDevitt DG. A community pharmacy-based survey of antihypertensive and antidiabetic drug dosages in Northern Ireland. J Clin Hosp Pharm, 8: 115-124, 1983.
83. Griffiths K, McDevitt DG, Andrew M, Baksaas I, Lunde PKM, Bergman U, Wessling A, Sjoqvist F. Validation of observed differences in the utilization of antihypertensive and antidiabetic drugs in Northern Ireland, Norway and Sweden. Eur J Clin Pharmacol, 29: 1-8, 1985
84. Griffiths K, Mc Devitt DG, Andrew M y col..Therapeutic traditions in Northern Ireland, Norway and Sweden: I. Diabetes. Eur J Clin Pharmacol, 30: 513-519, 1986.
85. Guengerich FP, Distlerath LM, Reilly PEB, Wolff T, Schimada T, Umöenhauer DR, Martin MV. Human liver cytochrome P450 involved in polymorphism of drug oxidations. Xenobiotica, 16: 367-378, 1986.
86. Hansen JM, Christensen LK. Drug interactions with oral sulphonylurea hypoglycaemic drugs. Drugs, 13: 24-34, 1977.
87. Hetzel MR, Law M, Keal GE, Sloan TP, Idle JR, Simth RL. Is there a genetic component in bronchial carcinoma in smokers?. Proc Thorac Soc : 709, 1980.
88. Haugen Ø. Drug consumption in the Norwegian counties-large differences few explanations. The Norwegian Research Council for Science and the Humanities. Unit for Health Services Research, report 1, Oslo, 1978.

89. Hellman B, Sehlin J, Taljedal I-B. Glibenclamide is exceptional among hypoglycaemic agents in accumulating progressively in B-cell rich pancreatic islets. *Acta Endocrinol*, 105: 385-390, 1984.
90. Hermann LS. Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Diabete Metab*, 5: 233-245, 1979.
91. Hovind OB, Forsén L. Surgical operations frequencies, variations in 7 counties. The National Institute for Public Health. Unit for Health Services Research, Oslo, 1983.
92. Idle JR, Sloan TP, Smith RL, Wakile LA. Application of the phenotyped panel approach to the detection of polymorphism of drug oxidation in man. *Br J Pharmacol*, 66: 430-431, 1979.
93. Inaba T, Otton SV, Kalow MD. Deficient metabolism of debrisoquine and spartein. *Clin Pharmacol Ther*, 27: 547-549, 1980.
94. Instituto Nacional de Estadística. Padrón Municipal de habitantes de 1986. Características de la población. Extremadura. INE. Madrid, 1988a.
95. Instituto Nacional de Estadística. Movimiento natural de la población española. Año 1985. Extremadura. INE. Madrid, 1988b.
96. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Año 1986. INE. Madrid, 1988c.
97. Instituto Nacional de la Salud ed: Estudios de utilización de medicamentos. Serie Farmacia. Servicio de Documentación y Publicaciones del Insalud. Madrid, 1989.
98. Iyun A.O., Lennard M.S., Tucker G.T., Woods H.F. Metoprolol and debrisoquin metabolism in Nigerians: Lack of evidence for polymorphic oxidation. *Clin Pharmacol Ther*, 40: 387-394, 1986.
99. Jackson JE, Bressler R. Clinical pharmacology of sulphonylurea hypoglycaemic agents. Part one. *Drugs*, 22: 211-245, 1981.
100. Jefcoate CR. Cytochrome P450 enzymes in sterol biosynthesis and metabolism. En: Ortiz de Montellano PR ed.: *Cytochrome P450; structure, mechanism and biochemistry*. Plenum Press, New York, London, 383-428, 1986.
101. Jervell J. Antidiabetic drugs. En: Sakshaug S, Andrew M, Hjort PF, Lunde PKM, Øydvín K eds.: *Drug utilization in Norway during the 1970's*. Norwegian Medicinal Depot, Oslo, 63-73, 1983.
102. Jordan R. Basic concepts in drug metabolism: Part II. *J Clin Pharmacol*. 27: 87-90, 1987.
103. Kalow W. Contribution of hereditary factors in the response to drugs. *Fed Proc*, 24: 1259, 1965.

104. Kalow W. Genetic variations in the human hepatic cytochrome P450 system. *Eur J Clin Pharmacol*, 31: 633-641, 1987.
105. Karam JH, Matin SB, Forsham PH. Antidiabetic drugs after the University Group Diabetes Program. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 15: 351-366, 1975.
106. Kellavay GSM, McCrae E. Non-compliance and errors of drug administration in patients discharged from acute general medical wards. *NZ Med J* 81: 508-516, 1975.
107. Kellavay GSM, McCrae E. The effect of counselling on compliance-failure in patient drug therapy. *NZ Med J*, 89: 161-167, 1979.
108. Kirking D. Utilization review. En: Brown TR, Smith MC eds. : *Handbook of Institutional Pharmacy Practice*. 2nd Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 449-458, 1986.
109. Knight RA, Merle J, Selin MJ, Harris F.W. Genetic factors influencing isoniazid blood levels in humans. En: *Conf Chemother. Tuberculosis*. Washington DC, 52-60, 1959.
110. Knodell RG, Hall SD, Wilkinson GR, Guengerich FP. Hepatic metabolism of tolbutamide: Characterisation of the form of cytochrome P450 involved in methylhydroxylation and relationship to in vivo disposition. *J Pharmacol Exp Ther*, 241: 1112-1119, 1987.
111. Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. Use of antibiotics: A brief exposition of the problem and some tentative solutions. *Ann Intern Med*, 79 : 555-559, 1973.
112. Ladero JM, Arrojo A, Gómez M, Cano F, Alfonso M, Enríquez de Salamanca R. Hepatic acetylator phenotype in primary diabetes mellitus. *Ann Clin Res*, 114: 187-189, 1982.
113. Ladero JM, Arrojo A, Cocero E, Gómez M, Cano F, Franco C, Camerero E, Sánchez P. Fenotipo acetilador hepático en la polineuropatía diabética. *Rev Clin Esp*, 168: 399-402, 1983.
114. Laporte JR, Porta M, Capellá D. Drug utilization studies: A tool for determining the effectiveness of drug use. *Br J Clin Pharmacol*, 16 : 301-307, 1983.
115. Larner J. Insulin and oral hypoglycaemic drugs. Glucagon. En: Goodman Gilman eds.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th edition. McMillan Publishing Company, New York, 1490-1516, 1985.
116. Lee PR. América is an over medicated society. En: *Lazagna I ed.: Controversies in Therapeutics*. WB Saunders, Philadelphia, 4-16, 1980.
117. Lennard MS, Silas JH, Smith AJ, Tucker GT. Determination of debrisoquine and its 4 hydroxy metabolite in biological fluids by gas chromatography with flame-ionization and nitrogen-selective detection. *J Chromatogr*, 133: 161-166, 1977.

118. Lord JM, White SI, Bailey CJ, Atkins TW, Fletcher RF, Taylor KG. Effect of metformin on insulin receptor binding and glycaemic control in type 1 diabetes. *Br Med J*, 236: 830-832, 1983.
119. Lunde PKM, Frislid K, Hansteen V. Disease and acetylation polymorphism. *Clin Pharmacokinet*, 2: 182, 1977.
120. Lunde PKM, Levy M. Drug utilization: Geographical differences and clinical implications. En: Duchêne-Marullaz P ed.: *Advances in Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 6. Clinical Pharmacology. Pergamon Press, Oxford, 79-170, 1978.
121. Lunde PKM, Baksaas I, Halse M, Halvorsen IK, Stromnes B, Oydvin K. The methodology of drug utilization studies. En: Bergman U, Grimsson A, Wahba AHW, Westerholm B eds.: *Studies in drug utilization. Methods and applications*. European Series No. 8. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 17-28, 1979.
122. Lunde PKM. The use of drug statistics to identify and analyse potential problems in drug utilization. En: Crescioni C, James JM eds.: *Post marketing clinical trials. The phase IV studies*. Editions de Santé, Paris, 113-130, 1984.
123. Lunde PKM, Andrew M, Baksaas I. Drug utilization studies-an instrument in drug research. En: Kewitz H, Roots I, Voigth K eds.: *Epidemiological Concepts in Clinical Pharmacology*, Springer-Verlag, Berlin, 57-72, 1987.
124. Lunde PKM, Baksaas I. Epidemiology of drug utilization-basic concepts and methodology. *Acta Med Scand (suppl)*, 721: 7-12, 1988.
125. Llerena A. Metabolización hepática de fármacos. Tesis doctoral, Universidad de Extremadura. 1988.
126. Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL. Polymorphism hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet*, 17: 584-586, 1977.
127. Mahler RF. Trastornos del metabolismo de los carbohidratos. En: Berkow R ed: *El Manual Merck de diagnóstico y terapéutica*. Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V. México DF: 956-976, 1986.
128. Maki D, Schuna AA. A study of antimicrobial misuse in a university hospital. *Am J Med Sci*, 275: 271-275, 1978.
129. Martin DB. Type 2 diabetes: Insulin versus oral agents. *N Engl J Med*, 314: 1314-1315, 1986.
130. Matthews EK, Shotor. PA. The control of <sup>86</sup>Rb efflux from rat isolated pancreatic islets by the sulphonylureas tolbutamide and glibenclamide. *Br J Pharmacol*, 82: 689-700, 1984.
131. Mattila MJ, Tiitinen H. The rate of isoniazid inactivation in Finnish diabetic and non-diabetic patients. *Ann Med Exp Biol Finn*, 45: 423-427, 1967.

132. McLaren EH, Burden AC, Moorhead PJ. Acetylator phenotype in diabetic neuropathy. *Br Med J*, 2: 291-294, 1972.
133. McMahon FG, Upjohn HL, Carpenter OS, Wright JB, Oster HL. The comparative pharmacology of a variety of hypoglycaemic drugs. *Curr Ther Res*, 4: 330-343, 1962.
134. Melander A, Bitzén P-O, Faber O, Groop L. Sulphonylurea antidiabetic drugs. An update of their clinical pharmacology and rational therapeutic use. *Drugs*, 37: 58-72, 1989.
135. Miners JO, Wing LM, Birkett DJ. Normal metabolism of debrisoquine and theophylline in a slow tolbutamide metabolisers. *Aust NZ J Med*, 15: 348-349, 1985.
136. Motulsky AG. Pharmacogenetics. *Progress in Medical Genetics*, 3 : 49, 1964.
137. Multicentre Study. UK perspective study of therapies of maturity-onset diabetes. *Diabetologia*, 24: 404-411, 1983.
138. Murali KV, Adithan C, Shashindran CH, Gambhir SS, Chandrasekar S. Antipyrine metabolism in patients with diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 10: 7-13, 1983.
139. Naqvi SH, Dunkle LM, Timmerman KJ. Antibiotic usage in a pediatric medical center. *JAMA* 242: 1981-1988, 1980.
140. Nebert DW, Negishi M, Lang MA, Hjelmeland LM, Eisen HJ. The Ah locus, a multigene family necessary for survival in a chemically adverse environment: Comparison with the immune system. *Adv Genet*, 21: 1-, 1982.
141. Nordic Council on Medicines. Nordic Statistics on Medicines 1981-1983. Part 3. Guidelines for ATC classification. Nordic Council on Medicines. Uppsala, 1986a.
142. Nordic Council on Medicines. Nordic statistics on Medicines 1981-1983. Part 2. Nordic drug index with DDD. Nordic Council on Medicines. Uppsala, 1986b.
143. Nordic Council on Medicines eds.: Nordic Statistics on Medicines 1981-1983, Part 1. Uppsala, 1986c.
144. Oates NS, Shah RR, Idle JR, Smith RL. Phenformin-induced lactic acidosis associated with impaired debrisoquine hydroxylation. *Lancet*, 1: 837-838, 1981.
145. Oates NS, Shah RR, Idle JR, Smith RL. Genetic polymorphism of phenformin 4-hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther*, 32: 81-89, 1982.
146. Pagés Jiménez MT, Recalde Manrique JM, Arias González A. Utilización de medicamentos antidiabéticos en Andalucía y España en 1984-1985. *Farm Clin*, 4: 651-658, 1987.

147. Pallardo Sánchez LF, Ferré C, Puertas L, Pallardo Peinado LF. Prevalencia de la morbilidad diabética conocida en la población rural española en 1978. *Rev Clin Esp*, 159: 243-250, 1980.
148. Park BK, Kitteringham NR. Las reacciones adversas y el metabolismo de los fármacos. *Adverse Drug Reaction Bulletin*, 122: 1-7, 1987.
149. Past MR, Cook DE. Effect of diabetes on rat liver cytochrome P450. Evidence for a unique diabetes-dependent rat liver cytochrome P450. *Biochem Pharmacol*, 31: 3329-3334, 1983.
150. Peart G.I., Boutagy J., Shenfield G.M., Lack of relationship between tolbutamide metabolism and debrisoquine oxidation fenotipe. *Eur J Clin Pharmacol*, 33: 397-402, 1987
151. Peart G.F, Boutagy J., Shenfield G.M. The metabolism of glyburide in subjects of known debrisoquin phenotype. *Clin Pharmacol Ther*, 45: 277-284, 1989
152. Perry TL, Guyatt GH : Antimicrobial drug use in three Canadian hospitals. *Can Med Assoc J*, 116 : 253-261, 1977.
153. Pierpaoli PG, Coarse JF, Tilton RC. Antibiotic use control-an institutional model. *Drug Intell Clin Pharm*, 10 : 258-263, 1976.
154. Purba SH, Back DJ, Orme MLE. Tolbutamide  $\alpha$ -hydroxylase activity of human liver microsomes: Effect of inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*, 24: 230-234, 1987.
155. Report of a WHO Expert Committee. The selection of essential drugs. WHO Technical Report Series, No 615. Geneva, 1977.
156. Roberts WA, Visconti AJ. The rational and irrational use of systemic antimicrobial drugs. *Am J Hosp Pharm*, 29: 828-836, 1972.
157. Rokkones T, Forsén L. Hospital admittance-reasons for the inter-municipality differences in the county of More og Romsdal. The National Institute for Public Health. Unit for Health Services Research, report 4, Oslo, 1982.
158. Rucker TD. Drug utilization review: Guidelines for program development. En: Alloza JL ed : *Clinical and Social Pharmacology. Postmarketing Period*. Editio Cantor Aulendorf, Aulendorf, 57- 65, 1985.
159. Ruckpaul K y Rein H eds: *Cytochrome P450*. Akademik-Verlag, Berlin, 1984.
160. Sakshaug S, Andrew M, Hjort PF, Lunde PKM, Øydvin K eds.: *Drug utilization in Norway during the 1970's-increases, inequalities, innovations*. Norsk medisinaldepot, Oslo, 1983.
161. Salmela PI, Sotaniemi EA, Pelkonen RO. The evaluation of the drug metabolizing capacity in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*, 29: 788-794, 1980.



162. Salmela PI, Sotaniemi EA, Niemi M, Maentausta O. Liver function test in diabetic patients. *Diabetes Care*, 7: 248-254, 1984.
163. Sartor G., Melander A., Schertén B., Wahlin-Boll E. Serum glibenclamide in diabetic patients, and influence of food on the kinetics and effects of glibenclamide. *Diabetologia*, 18: 17-22, 1980.
164. Schade DS, Eaton RP. Insulin delivery: How, when and where. *N Engl J Med*, 312: 1120-1122, 1985
165. Scheckler NE, Bennet JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. *JAMA*, 213: 264-272, 1970.
166. Schmidt B., Bircher J., Preisig R., Kuffer A. Polymorphic dextromethorphan metabolism: Co-segregation of oxidative o-demethylation with debrisoquine hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 38: 618-624, 1985.
167. Schollenberg E, Albritton WL. Antibiotic misuse in a pediatric teaching hospital. *Can Med Assoc J*, 122: 49-55, 1980.
168. Scott J, Poffenbarger PL. Pharmacogenetics of tolbutamide metabolism in humans. *Diabetes*, 28: 41-51, 1979a.
169. Scott J, Poffenbarger PL. Tolbutamide pharmacogenetics and the UDPG controversy. *JAMA*, 242: 45-48, 1979b.
170. Seltzer HS. Drug-induced hypoglycaemia: A review based on 473 cases. *Diabetes*, 21: 955-966, 1972.
171. Shapiro M, Townsend TR, Rosner B. Use of antimicrobial drugs in general hospitals. *N Engl J Med*, 301: 351-358, 1979a.
172. Shapiro M, Townsend TR, Rosner B. Use of antimicrobial drugs in general hospitals II. Analysis of patterns of use. *J Infect Dis*, 139: 698-707, 1979b.
173. Shen SW, Bressler R. Clinical pharmacology of oral anti-diabetic agents. *N Engl J Med*, 296: 493-496 y 787-793, 1977.
174. Shenfield GM, McCann VJ, Tjokresetto R. Acetylator status and diabetes neuropathy. *Diabetologia*, 22: 441-444, 1982.
175. Nilas J.H., Lennard M.S., Tucker G.T., Ramsay L.E., Woods H.F. Polymorphic metabolism of alfa-adrenoceptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol*, 17: 11s-19s, 1984.
176. Sirtori CR, Franceschini G, Galli-Kienle M, Cighetti G, Galli G. Disposition of metformin (N,N-dimethylbiguanide) in man. *Clin Pharmacol Ther*, 24: 683-693, 1978.
177. Sjöqvist F. Drug utilization. En: Mottilo M ed: Proceedings of the Vith International Congress of Pharmacology, Finnish Pharmacological Society, Helsinki, 39-50, 1975.

178. Sjöqvist F, Agenas I eds.: Drug utilization studies : implications for medical care. Acta Med Scand (suppl), 683, 1984.
179. Sjöqvist F, Boethius G. Attitudes to development of drug therapy in Scandinavia. Br J Clin Pharmacol, 22: 19s, 1986.
180. Sjöqvist F, Borga O, Orme MLE. Fundamentals of clinical pharmacology. En Avery's "Drug Treatment". Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 3rd edition. Speight TM, Auckland, New Zealand, 1-64, 1987.
181. Sjostrom H, Nilsson R. Thalidomide and the power of drug companies. Penguin Books Ltd., Middlesex, 1972.
182. Smithells RW. Thalidomide and malformations in Liverpool. Lancet 1: 1270-1273, 1962.
183. Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. Postgrad Med J, 51(suppl 2): 39-46, 1975.
184. Soda K ed.: Drug induced sufferings, medical, pharmaceutical and legal aspects. Excerpta Medica, Int Congr Ser No 513, Amsterdam, Oxford, Princeton, 1980.
185. Speirs AL. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1: 303-305, 1962.
186. Steiner E, Alván G, Garle M, Maguirre JH, Lind M, Nilson O, Tomson T, McClanahan JS, Sjöqvist F. The debrisoquine hydroxylation phenotype does not predict the metabolism of phenytoin. Clin Pharmacol Ther, 42: 326-333, 1987.
187. Stika L. Patterns in drug utilization- National and international aspects: Antidiabetic drugs. Acta Med Scand, 683(suppl.): 53-57, 1984.
188. Stolar MH. Drug use review : Operational definitions. Am J Hosp Pharm, 35: 76-81, 1978.
189. Stolley PD. The problem of drug utilization and the role of the WHO. Dem/75.5. World Health Organization. Geneva, 1975.
190. Tchobronsky G. Metabolic control and diabetic complications. En Brownle (ed.): Handbook of diabetes mellitus, Vol. 5, Comment and future therapies. Garland STMP Press, New York, 3-39, 1981.
191. Tognoni G, Laporte JR. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G eds : Principios de epidemiología del medicamento. Salvat Editores S.A. Barcelona, 1-37, 1983.
192. Tognoni G. Drug use and monitoring. En : Holland WW ed.: Evaluation of Health Care. Oxford University Press, London, 207-219, 1983.

193. Townsend TR, Shapiro M, Rosner B. Use of antimicrobial drugs in general hospitals. IV. Infants and children. *Pediatrics*, 64: 573-578, 1979.
194. Tucker GT, Silas JM, Iyuna O, Lennard MS, Smith AJ. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine. *Lancet* 1: 718, 1977.
195. University Group Diabetes Program. VIII. Evaluation of insulin therapy: final report. *Diabetes*, 31(suppl. 5):1-81, 1982.
196. Vesell ES. Pharmacogenetics. *Biochem Pharmacol*, 24: 445, 1975.
197. Vilardell E. Utilización terapéutica de la insulina. En: Laporte J, Salvá JA eds.: *Avances en terapéutica 9*. Salvat Editores S.A., Barcelona, 133-142, 1978.
198. Wade OL. Prescribing of chloramphenicol and aplastic anaemia. *J Coll Gen Pract Res Newsletter* 12: 177-181, 1966.
199. Wade OL. The concept of drug utilization studies. En: Eergman U, Grimsson A, Wahba AHW, Westerholm B eds.: *Studies in drug utilization. Methods and applications*. European Series No. 8. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 3-15, 1979.
200. Wade OL, Hadden DR, Hood H. Prescribing of drugs used in the treatment of diabetes. *Br J Prev Soc Med*, 27: 44-48, 1973.
201. Wardell, WM ed: *Controlling the use of the therapeutic drugs; an international comparison*. American Enterprise Institute for Public Policy Research, Washington D C, 1978.
202. Westerholm B. Therapeutic auditing at the national and international level. *Br J Clin Pharmacol*, 22: 55s, 1986.
203. Winter WE, McLaren NK, Rily WJ, Clarke DW. Maturity-onset diabetes of young in black american. *N Engl J Med*, 316: 285-291, 1987.
204. Woolf TF, Jordan RA. Basic concepts in drug metabolism. Part I. *J Clin Pharmacol*, 27: 15-17, 1987.
205. Zysset T, Sommer L. Diabetes alters drug metabolism in vivo studies in a streptozotocin diabetic rat model. *Experimentia*, 42: 560-562, 1986.
206. Zysset T, Flach C. Altered liver function in diabetes: Model experiments with aminopyrine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 13: 55-58, 1987.
207. Zysset T, Wietholtz H. Differential effects of type I and type II diabetes on antipyrine disposition in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 34: 369-375, 1988.

ABREVIATURAS

- WHO: World Health Organization.  
OMS: Organización Mundial de la Salud.  
DURG: WHO Drug Utilization Research Group.  
ATC: Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification System.  
EPhMRA: European Pharmaceutical Market Research Association.  
IPMRG: International Pharmaceutical Market Research Group.  
DDD: Dosis Diaria Definida.  
DBD: DDD/1000 beneficiarios/día.  
UD: Unidad de Dosificación.  
DBQ: Debrisoquina (1,2,3,4 tetrahidroisoquinolina-2-carboxamida).  
IM: Índice Metabólico.  
Kpt: Constante de Población y Tiempo.  
Vm: Fracción Variable del Medicamento.  
UR: Utilización Relativa.