

## Antidiabéticos orales

Biguanidas, tiazolidindionas, sulfonilureas, meglitinidas, inhibidores de la dipeptil peptidasa 4, agonistas del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) e inhibidores de la alfa glucosidasa. El abanico de tratamientos farmacológicos de la diabetes por vía oral es amplio y diverso. El presente trabajo nos ofrece una visión de las ventas que registran los distintos grupos de moléculas.

### MARIA-JOSEP DIVINS

Farmacéutica.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica, caracterizada por un aumento en los valores de glucosa en sangre. Los principales síntomas de la diabetes son un aumento de la necesidad de comer y beber, volumen urinario excesivo, fatiga y pérdida de peso sin razón aparente, puesto que la ingesta de alimentos aumenta.

El objetivo del tratamiento consiste en restaurar los valores glucémicos normales, con el fin de evitar a corto plazo cualquier complicación aguda, como la cetoacidosis diabética (CAD), y a largo plazo, las graves complicaciones generales que esta enfermedad produce.

La diabetes mellitus (DM) era ya conocida antes de la era cristiana. Pero fue Areteo de Capadocia (siglo II dC) quien describe esta afección y le da el nombre de diabetes («correr a través»), como término para referirse a la enfermedad caracterizada por la eliminación exagerada de agua por el riñón. Constató que los pacientes eran capaces de beber cantidades anormalmente altas de líquidos, que a continuación eran eliminados rápidamente del organismo, también en grandes cantidades (los líquidos «corrían a través» del enfermo).

La diabetes puede ser causada por una baja producción de insulina o por su inadecuado uso por parte del cuerpo. La insulina es una hormona secre-

tada por el páncreas, que ayuda a que los azúcares lleguen hasta las células del organismo y éstas metabolizan la glucosa para convertirla en una forma de energía útil.

Así pues, el organismo necesita recibir glucosa (a partir de los alimentos que ingerimos), absorberla (mediante los mecanismos de la digestión) para que circule por la sangre y se distribuya por todo el cuerpo, y que finalmente, de la sangre pase al interior de las células para que pueda ser utilizada. Este último paso sólo puede tener lugar en presencia de la insulina.

### Clasificación de la diabetes

Existen dos clasificaciones etiológicas de la diabetes mellitus: una de la OMS (que reconoce tres tipos de diabetes) y otra de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), que añade un cuarto tipo (bajo la denominación de «Otros tipos de DM»):

**Diabetes mellitus tipo I** (también conocida como diabetes juvenil o insulino dependiente). Generalmente se diagnostica en la infancia, aunque en algunos individuos este diagnóstico se hace tardíamente en su etapa juvenil. Se caracteriza por

el déficit de insulina debida a la destrucción, generalmente autoinmunitaria, de células beta de los islotes de Langerhans del páncreas.

**Diabetes mellitus tipo II** (diabetes del adulto). Es muchísimo más frecuente que la anterior, se calcula que representa entre el 80 y el 90% del total de pacientes diabéticos. Se caracteriza por un déficit relativo de producción de insulina y una deficiente utilización periférica por los tejidos de la glucosa.

**Diabetes mellitus gestacional.** Suele aparecer entre el quinto y el sexto mes de embarazo en mujeres cuyos valores de glucosa han estado siempre dentro de la normalidad. El embarazo constituye un esfuerzo metabólico importante y por esta razón, la mujer embarazada tiene mayor probabilidad de presentar una deficiencia de insulina.

**Otros tipos de diabetes mellitus.** Son minoría los enfermos afectados por alguna de estas hiperglucemias. Entre ellas encontramos: las producidas por un defecto genético en las células beta del páncreas, por una resistencia aumentada a la insulina (determinada genéticamente), por algunas enfermedades del páncreas, por defectos hormonales o simplemente debidas a la utilización de ciertos compuestos químicos o fármacos.

### Síntomas

Los signos y síntomas más frecuentes son: poliuria, polidipsia, polifagia acompañada, no obstante, de pérdida de peso, fatiga o cansancio y cambios en la agudeza visual. Entre los menos frecuentes encontramos: dolor abdominal, náuseas y vómitos, vaginitis en mujeres y balanitis en hombres, etc.

## Diagnóstico

El diagnóstico se establece tras la medición (como mínimo en dos ocasiones) de la concentración de glucosa en plasma, con el paciente en ayunas. Se consideran valores normales los que van de los 70 a los 110 mg/ml.

Es recomendable también efectuar la prueba de tolerancia a la glucosa oral (curva de glucemia), con mediciones de la glucemia en ayunas, a la hora y a las dos horas. La cifra es positiva con cifras mayores o iguales a 200 mg/ml (a las dos horas).

## Tratamiento

En las diabetes de tipo I y gestacional, el tratamiento más indicado son las inyecciones de insulina. En la gestacional están totalmente contraindicados los antidiabéticos orales, puesto que la mayoría atraviesan fácilmente la barrera placentaria y pueden producir estados de hipoglucemia prolongada en el feto, además las sulfonilureas y biguanidas se han asociado a efectos teratogénicos.

En la diabetes tipo II, son más frecuentes los tratamientos orales, aunque si éstos no consiguen los niveles deseados de glicemia, puede ser necesaria la administración de insulina.

## Complicaciones

Los daños más frecuentes afectan a: vasos sanguíneos (macro y microangiopatías), nervios periféricos (polineuropatía), retina (retinopatía diabética), riñón (desde nefropatías a insuficiencia renal), hígado (esteatosis hepática), corazón, piel...

Además debemos tener siempre en cuenta complicaciones agudas graves que deben evitarse como la cetoacidosis diabética, la hipoglucemia y el coma hiperglucémico, hiperosmolar no cetósico o «coma diabético».

El «coma diabético» consiste en una complicación aguda de la diabetes, en la cual la concentración sérica de glucosa se eleva por encima de los 250 mg/ml, llegando en casos extremos a los 1.000 mg/ml. La elevada osmolaridad sanguínea provoca diuresis osmótica y deshidratación intensa, que pone en peligro la vida del paciente.



## Antidiabéticos orales

Existen varias familias de antidiabéticos orales, que se distinguen por su estructura química y/o por su mecanismo de acción. Las más importantes son las siguientes:

**Biguanidas.** Aumentan la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina, aunque precisan de ésta para ser efectivas, puesto que no estimulan su producción. Actualmente sólo se utiliza la metformina, puesto que otras biguanidas aptas como fármacos hipoglucemiantes (como la fenformina y la buformina) han sido retiradas del mercado por sus importantes efectos secundarios.

**Tiazolidindionas (comúnmente llamadas «glitazonas»).** Actúan uniéndose selectivamente al receptor hormonal nuclear PPARgamma, lo que implica una regulación genética en la transcripción. Con ello incrementan la sensibilidad del músculo, la grasa y el hígado a la insulina. Las más utilizadas son la rosiglitazona y la pioglitazona.

**Sulfonilureas.** Estimulan la secreción de insulina, para luego, a largo plazo, aumentar la respuesta metabólica a la insulina circulante, posiblemente por inducir la formación de nuevos receptores celulares de insulina, o bien por aumentar la sensibilidad de los ya existentes. Entre ellas cabe destacar: gliclazida, glimepirida y glibenclamida.

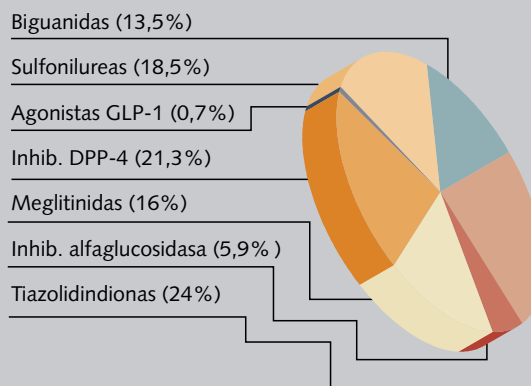
**Meglitinidas (o «glinidas»).** Presentan un perfil farmacológico y toxicológico similar al de las sulfonilureas, estimulando la secreción de insulina. Son capaces de controlar algo mejor la hiperglucemia posprandial, aunque precisan una dosificación repartida en el transcurso del día, coincidiendo con las principales comidas. A este grupo pertenecen repaglinida y nateglinida.

**Inhibidores de la dipeptil peptidasa 4 (DPP 4).** Su administración da lugar a una inhibición de la actividad de esta enzima, lo que origina un aumento de los niveles endógenos de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa).

Mediante este aumento de los niveles de las incretinas, potencian la sensibilidad a la glucosa de las células beta, favoreciendo la secreción de insulina dependiente de glucosa. Las moléculas comercializadas de este grupo son vildagliptina y sitagliptina.

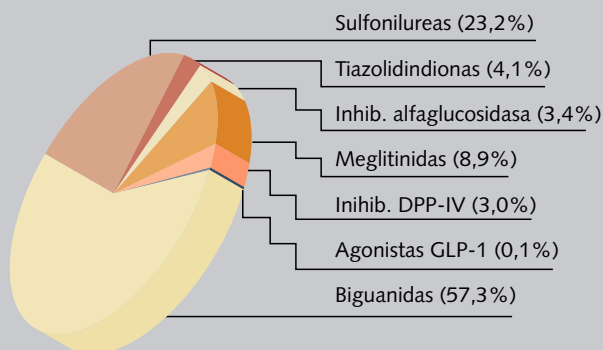
**Agonistas del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1).** La molécula que abre este grupo terapéutico en España, desde finales de 2008, es la exenatida, un incretíno mimético que presenta varias acciones antihiper glucémicas del GLP-1. La secuencia de aminoácidos de exenatida se solapa parcialmente con la del GLP-1 humano. Se ha demostrado que exenatida in vitro se une y activa el receptor de GLP-1. En el organismo, incrementa, de forma dependiente de la glucosa, la secreción de insulina de las células beta del páncreas.

A pesar de que, incluso en su ficha técnica oficial europea, figura clasificado en «Otros antidiabéticos orales», su verdadera vía de administración es parenteral, mediante plumas precargadas, por tratarse de un péptido análogo al natural, que no sería activo por vía digestiva. Está indicado en pacientes diabéticos tipo II ya en tratamiento con metformina o sulfonilureas y que no han logrado un control adecuado de su glucemia.



**Fig. 1. Antidiabéticos orales: cuotas de mercado por mecanismo de acción (valores)**

Fuente: CEAH.



**Fig. 2. Antidiabéticos orales: cuotas de mercado por mecanismo de acción (unidades)**

Fuente: CEAH.

**Inhibidores de la alfa glucosidasa.** Reducen el índice de digestión de los polisacáridos en el intestino delgado proximal, disminuyendo principalmente los niveles de glucosa posprandial. Los dos actualmente comercializados son la acarbosa y el miglitol.

## Mercado de antidiabéticos orales

Casi 28 millones de unidades de antidiabéticos orales se vendieron en las farmacias españolas durante el período comprendido entre julio de 2008 y junio de 2009. Esta cifra supuso para los laboratorios una facturación de 191,54 millones de euros.

(Cabe señalar que las cifras recogidas en este trabajo sólo hacen referencia a las ventas intermediadas por la distribución farmacéutica mayorista. En este segmento, la compra directa, sobre todo de especialidades genéricas, de las farmacias a los laboratorios podría alterar los resultados aquí presentados).

Como podemos observar en las figuras 1 y 2, los porcentajes de ventas, en unidades y valores, de los distintos subgrupos presentan claras diferencias entre ellos.

Los antidiabéticos más vendidos en volumen fueron las biguanidas, con un 57,3% de las unidades, aunque su bajo precio por envase (no supera los tres euros), hace bajar a este grupo hasta la quinta posición en lo que a valores se refiere (13,5%).

Las sulfonilureas se situaron en segundo lugar en volumen, con un 23,2% de las unidades, y en tercera posición en cuanto a valores (18,5%).

De tiazolidindionas se vendieron 1.143.000 unidades (únicamente el 4,1%), aunque debido a su alto precio unitario son las que consiguieron una mayor participación en valor (24,0%).

Los inhibidores DPP-4 alcanzan un 3,0% de las unidades y un 21,3% de los valores, por idéntica razón.

Las meglitinidas significan un 8,9% en unidades y 16,0% de las cifras en valores.

Finalmente, el grupo menor lo constituyen los inhibidores de la alfa glucosidasa un 3,4% (unidades) y 5,9% (valores).

## Cuotas de mercado por laboratorios

Nos encontramos ante un mercado muy atomizado, con muchos laboratorios y hasta una sesentena de productos. De estos laboratorios, concretamente los diez primeros consiguen porcentajes que van del 14,5% al 4,1% en valor. Los 10 siguientes obtienen cuotas entre el 3,6 y el 0,3%.

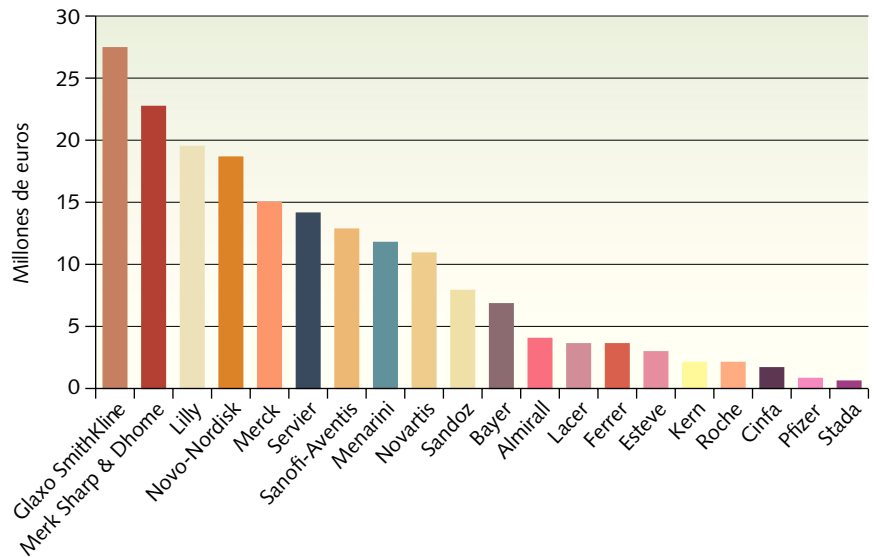
La primera posición del *ranking* fue para Glaxo Smithkline, con 27,70 millones de euros facturados (14,5%), aunque sólo con 796.000 unidades vendidas (2,8%).

En segundo lugar se situó Merck Sharp & Dohme con 22,74 millones de euros (11,9%) y 440.000 unidades (1,6%).

Lilly fue el tercer laboratorio, con 19,60 millones de euros (10,2%) y 364.000 unidades (1,3%).

Le sigue de cerca Novo-Nordisk, con 18,61 millones de euros (9,7%) y 1.512.000 unidades (5,4%). El quinto puesto fue para Merck, con 14,98 millones de euros (7,8%), a pesar de representar casi una tercera parte de las ventas en volumen, 8.607.000 unidades (30,8%).

En sexta posición figura Servier, con 14,09 millones de euros (7,4%) y 2.757.000 unidades (9,9%). A continuación está Sanofi-Aventis, con 13,08 millones de euros (6,8%) y 1.781.000 unidades (6,4%).



**Fig. 3. Antidiabéticos orales: cuotas de mercado por laboratorios (valores)**  
Fuente: CEAH.

En las posiciones octava a décima se colocaron: Menarini (11,75 millones de euros, 6,1% y 957.000 unidades, 3,4%), Novartis (10,93 millones de euros, 5,7% y 277.000 unidades, 1,0%) y Sandoz con 7,83 millones de euros (4,1%) correspondientes a 5.242.000 unidades, 18,8%).

Les siguen, ya por debajo todos ellos del 4% en valor: Bayer (6,84 millones de euros,

3,6%), Almirall (3,88 millones de euros, 2,0%), Lácer (3,71 millones de euros, 1,9%), Ferrer (3,63 millones de euros, 1,9%), Esteve (2,87 millones de euros, 1,5%), Kern (2,01 millones de euros, 1,1%), Roche (1,96 millones de euros, 1,0%), Cinfa (1,49 millones de euros, 0,8%), Pfizer (759.000 euros, 0,4%) y Stada (554.000 euros, 0,3%). Estos datos quedan reflejados gráficamente en la figura 3.

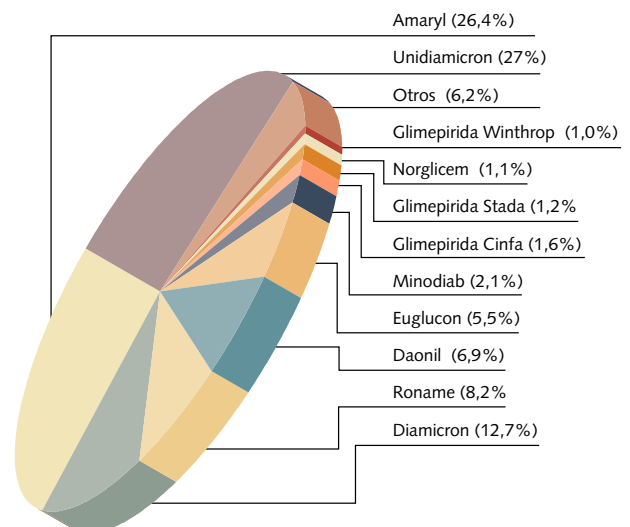
## Mercado de las sulfonilureas

El mercado total asciende a 6.496.000 unidades y 35,53 millones de euros. Se trata del subgrupo con mayor número de especialidades –30 (correspondientes a 26 laboratorios)–, algunas con casi 40 años en las farmacias (*Daonil*, *Euglucon*...). Los más recientes son los genéricos (glimepiridas y glicazidas).

### Cuotas de mercado por laboratorios

En primer lugar está Servier, con dos productos (*Unidiamicron* y *Diamicron*), que sumaron 2.757.000 unidades, facturando 14,09 millones de euros (39,7%).

En segundo figura Sanofi-Aventis (*Amaryl* y *Daonil*), con 1.662.000 unidades



**Fig. 4. Sulfonilureas: cuotas de mercado por marcas (valores)**  
Fuente: CEAH.

des y 11,84 millones de euros (33,3%). A continuación hallamos a Lácer (*Roname*), con 231.000 unidades y 2,93 millones de euros (8,2%) y Roche (*Euglucon 5*), con 740.000 unidades y 1,96 millones de euros (5,5%). Bajando en este ranking, Pfizer (*Minodiab*) se hizo con

la quinta posición con 280.000 unidades y 759.000 euros (2,1%). Le siguen Cinfa (*Glimepirida Cinfa*), con 568.000 euros (1,6%); Stada (*Glimepirida Stada*), con 425.000 euros (1,2%); Rottapharm-Madaus (*Norglicem*), con 406.000 euros (1,1%), y Mylan (*Glimepirida Merck y*

*Glicazida Merck*), con 356.000 euros (1,0%).

Por último, en décimo lugar, se encuentra Winthrop (*Glimepirida Winthrop*), también con un 1%. (La figura 4 representa gráficamente el porcentaje en valor de las 11 primeras marcas).

## Mercado de las tiazolidindionas (glitazonas)

Solo un 48% de las glitazonas se presentan solas, es decir, sin estar asociadas a ningún otro principio activo hipoglucemiante. Un 39,8% se asocia a sulfonilureas y un 12,2%, a biguanidas (fig. 5).

Las 1.143.000 unidades vendidas supusieron para este grupo, aproximadamente, 45,94 millones de euros. Sólo tres laboratorios compiten en este sector y son siete los productos comercializados.

Glaxo Smithkline es el primero, con un 60,3% del mercado (796.000 unidades

y 27,70 millones de euros, 60,3%) y 3 marcas, *Avandia*, *Avaglim* y *Avandamet*.

Lilly, con otras dos, *Actos* y *Competact*, vendió un total de 347.000 unidades por un importe de 18,23 millones de euros (39,7%).

El tercer laboratorio es Takeda, que cuenta con dos productos de reciente lanzamiento, *Glustin* y *Glubrava* (mayo 2009), de ahí que sus ventas no puedan quedar reflejadas en el presente artículo. Las marcas más vendidas fueron *Avanda-*

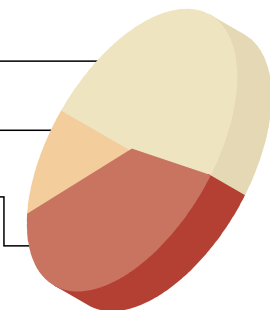
*met* (rosiglitazona combinada con metformina), con 14,51 millones de euros (31,6%), y *Actos* (pioglitazona sola), con 14,46 millones de euros y un 31,5%.

Por su parte, *Avandia* (rosiglitazona sola) se hizo con un 16,5% (7,57 millones de euros); *Avaglim* (rosiglitazona asociada a glimepirida), con un 12,2% (5,62 millones de euros), y *Competact* (pioglitazona asociada a metformina), con un 8,2% (3,77 millones de euros). Estos datos quedan reflejados en la figura 6.

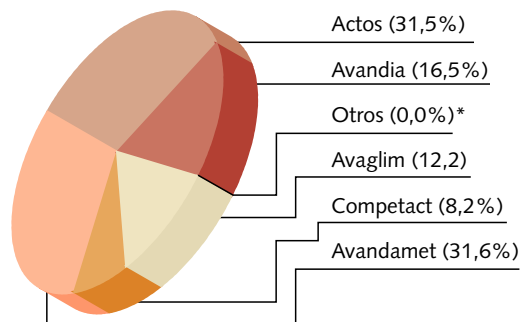
Tiazolidindionas solas (48,0%)

Tiazolidindionas + sulfonilureas (12,2%)

Tiazolidindionas + biguanidas (39,8%)



**Fig. 5. Tiazolidindionas solas o en asociaciones: cuotas de mercado de ambos grupos (valores)**  
Fuente: CEAH.



**Fig. 6. Tiazolidindionas solas o en asociaciones: cuotas de mercado por marcas (valores)**  
\* Glustin + Glubrava, recién lanzadas  
Fuente: CEAH.

## Mercado de las meglitinidas (glinidas)

*Novonorm* (Novo Nordisk), *Prandin* (Menarini) y *Starlix* (Novartis) componen este grupo que facturó un total de 30,64 millones de euros con sus

2.482.000 unidades vendidas. Más de un 60% de las ventas fue para la primera de las tres marcas, *Novonorm* (18,61 millones de euros). Sólo un 0,9% fue

para la tercera (*Starlix*), mientras que *Prandin* se hizo con el 38,3% restante, que equivale concretamente a 11,75 millones de euros.

## Mercado de las biguanidas

El total del mercado, que es con diferencia el mayor en cuanto a unidades se refiere (16.013.900) dada la amplia utilización de metformina, en cambio, sólo obtiene una quinta posición en valores (25,85 millones de euros) por su bajo precio medio.

El único producto de marca que encontramos es *Dianben* (Merck), del que se vendieron 8.607.000 unidades por un montante de 14,98 millones de euros (57,9%).

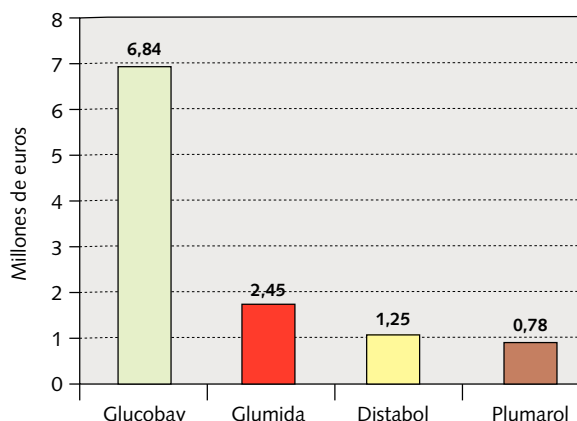
Los demás productos son genéricos: *Metformina Sandoz*, con 7,57 millones de

euros (29,3%), a la que siguen el resto de metforminas: *Kern*, con 1,94 millones de euros (7,5%); *Cinfa*, con 925.000 euros (3,6%); *Pensa*, con 212.000 euros (0,8%); *Stada*, con 129.000 euros (0,5%), y *Placaso* (de Sandoz), con un 0,4%.

## Mercado de los inhibidores de la alfa-glucosidasa

Las ventas ascendieron a 946.000 unidades y 11,32 millones de euros. El grupo lo constituyen cuatro productos de marca y un solo genérico, *Acarbosa Tecnigen*, con unas ventas significativamente inferiores.

La marca más vendida fue *Glucobay* (Bayer), con 557.000 unidades y 6,84 millones de euros (60,4%). Le siguen *Glumida* (Esteve), con 197.000 unidades y 2,45 millones de euros (21,7%); *Distabol* (Sanofi Aventis), con 118.000 unidades y 1,25 millones de euros (11,0%), y *Plumarol* (Lacer), con 73.400 unidades y 780.000 (6,9%) (fig. 7).



**Fig. 7. Inhibidores de la alfa-glucosidasa: cuotas de mercado por marcas (valores)**  
Fuente: CEAH.

## Mercado de los inhibidores DPP-4

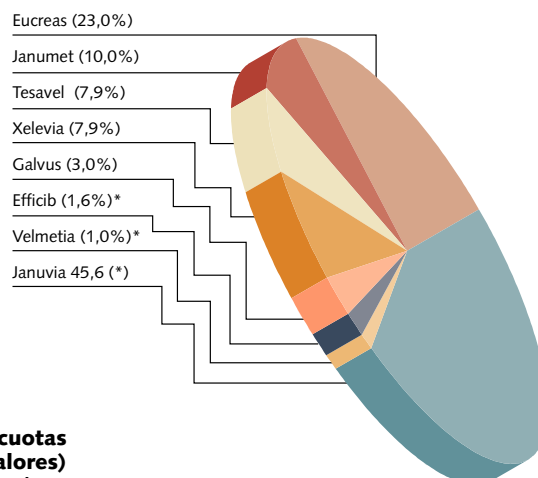
Las ventas de este segmento, en cuanto a unidades, fueron de 852.000 unidades, por un montante de 40,89 millones de euros. Compiten en este sector cuatro laboratorios con dos productos cada uno.

Los podemos encontrar en las farmacias solos o asociados a biguanidas.

Se encuentran solos *Januvia*, *Tesavel*, *Xelevia* y *Galvus*, y asociados con biguanidas, *Eucreas*, *Janumet*, *Efficib* y *Velmetia*.

El medicamento más vendido fue *Januvia* (Merck), con 335.500 unidades y 18,65 millones de euros (45,60%). El segundo, *Eucreas* (Novartis), con 224.200 unidades y 9,42 millones de euros (23,0%). El tercero fue *Janumet* (Merck Sharp & Dohme), con 104.000 unidades y 4,08 millones de euros (10,0%).

Con un 7,9% del mercado cada uno encontramos a *Tesavel* (Almirall, 3,22 millones de euros) y *Xelevia* (Ferrer, con



**Fig. 8. Inhibidores DPP-4: cuotas de mercado por marcas (valores)**  
\* Efficib y Velmetia, recién lanzadas  
Fuente: CEAH.

idéntica facturación que el anterior). A continuación figura *Galvus* (Novartis), con 1,22 millones de euros (3,0%). *Effi-*

*cib* (Almirall) y *Velmetia* (Ferrer) fueron lanzados en abril y mayo de 2009, respectivamente (fig. 8). □

### Tomar en serio la diabetes

Los diabéticos conforman un amplio colectivo y normalmente son muy conscientes de la importancia de la patología que presentan. Reconocen bien los síntomas que acompañan a sus constantes oscilaciones en el nivel de «azúcar», cumplen generalmente a rajatabla con la medicación y suelen cuidar de su alimentación.

Su médico les ha informado extensamente de las graves complicaciones que una diabetes no controlada les pueden acarrear: ceguera, insuficiencia renal, cardiopatía, amputación de extremidades y un largo etcétera, incluso llegando a poder producir la muerte a causa de un «coma diabético».

Quienes no suelen tomarse tan en serio los consejos médicos suelen ser aquellos pacientes cuyos niveles de glucosa se encuentran dentro de la peligrosa zona «prediabética». Si alguno de nuestros clientes parece no entender la importancia de unas mínimas medidas higienicodietéticas, es tarea del farmacéutico asesorarle y hacer hincapié en que debe mantener una dieta sana, practicar algo de ejercicio, controlar el peso, etc., de manera que pueda evitar o retrasar su ingreso en un «club» que no es precisamente apetecible: el de los diabéticos españoles que necesitan tratamiento farmacológico.