

**“Análisis farmacoeconómico del tratamiento de
Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes \geq de 60 años del
programa MIDE del ISSSTE Cd. Valles S.L.P.”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN FARMACIA**

PRESENTA:

LF. GONZALA ELEONOR MARTÍNEZ GÓMEZ

CO-DIRECTORES DE TESIS

DRA. DIANA LIZBETH GÓMEZ GALICIA

DR. ISAAC FEDERICO SORIA CEDILLO

CUERNAVACA, MORELOS

FECHA:

FACULTAD DE FARMACIA


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS


Facultad
de Farmacia

FACULTAD DE FARMACIA
Consejo Interno de Posgrado

"1919-2019: en memoria del General Emiliano Zapata Salazar"

MAESTRÍA EN FARMACIA

Cuernavaca, Morelos a 11 de abril de 2019
Folio: FF/D/Sac/ CIP /MF/026/2019

L.F. GONZALA ELEONOR MARTÍNEZ GÓMEZ
ESTUDIANTE DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA EN FARMACIA
P R E S E N T E

Por este medio le informo que, con base en la propuesta hecha, el Consejo Interno de Posgrado le asigno el siguiente jurado para evaluar la tesis **"Análisis farmacoeconómico del tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes \geq de 60 años del programa MIDE del ISSSTE Cd. Valles S.L.P"**.

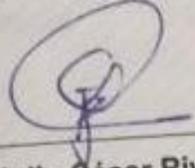
Quedando integrado su comité de la siguiente manera:

Presidente: Dra. Natividad Sara Concepción García Jiménez
Secretario: Dr. Cairo David Toledano Jaimes
Vocal 1: Dr. Christian Díaz de León
Vocal 2: M en B. Katia Esmeralda Jiménez Sánchez
Vocal 3: Dr. Jaime Héctor Gómez Zamudio

Se le solicita entregar las tesis al jurado designado y dar fluidez a los trámites como se indica en el manual de procedimientos.

Esperando que esta resolución sea en beneficio de su desempeño académico, y sin otro particular por el momento reciba un cordial saludo.

Atentamente
Por una humanidad culta
Una universidad de excelencia


Dr. Julio César Rivera Leyva.
Jefatura de Posgrado


Facultad
de Farmacia
POSGRADO

ccp: archivo: Dra. Natividad Sara Concepción García Jiménez, Dr. Cairo David Toledano Jaimes, Dr. Christian Díaz de León, M en B. Katia Esmeralda Jiménez Sánchez, Dr. Jaime Héctor Gómez Zamudio
mitv

AGRADECIMIENTOS:

A la Facultad de Farmacia por permitir desarrollar el proyecto de maestría con título “Análisis farmacoeconómico del tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes \geq de 60 años del programa MIDE del ISSSTE Cd. Valles S.L.P.”

Programa MIDE del Hospital del ISSSTE Cd. Valles S.L.P.

CONACYT Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por proporcionar la beca de posgrado a la alumna Gonzala Eleonor Martínez Gómez con CVU: 641788.

INDICE GENERAL

Contenido

RESUMEN.....	VIII
SUMMARY	X
1.0 INTRODUCCIÓN:.....	1
GENERALIDADES:	1
FISIOPATOLOGIA:.....	1
CUADRO CLINICO:	2
PRONOSTICO:.....	3
DIAGNOSTICO:	3
FACTORES DE RIESGO:.....	4
EPIDEMIOLOGIA:.....	5
CARGA DE LA ENFERMEDAD:	5
TRATAMIENTO:	6
Automonitoreo	6
Terapia nutricional	7
Ejercicio	7
Tratamiento farmacológico	8
Antecedentes.....	8
GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA:.....	8
MIDE	9
EVALUACIONES ECONÓMICAS	12
Plano de costo-efectividad:	13
ESTUDIO UKPDS	14
Estudio CE en pacientes con DMT2	17
2.0 JUSTIFICACIÓN:	18
3.0 HIPOTESIS	19
4.0 OBJETIVO GENERAL.....	20
5.0 OBJETIVOS PARTICULARES	20



6.0 METODOLOGIA	21
Diseño del estudio.....	21
Determinación de efectividad	21
Determinación de costos.....	21
Diseño de modelo analítico.....	23
Análisis de sensibilidad.....	25
Análisis de impacto presupuestal	26
Consideraciones éticas:	26
7.0 RESULTADOS	27
Análisis general	27
Determinación de efectividad:	30
Metformina	31
Acarbosa	32
Glibenclamida	33
Pioglitazona.....	34
Efectividad en terapia combinada	36
Metformina + Acarbosa.....	36
Metformina + Glibenclamida.....	37
Metformina + Pioglitazona	38
Metformina + Sitagliptina.....	39
Complicaciones	41
Costos	42
Costos del tratamiento en monoterapia.....	42
Costos de tratamientos en terapia combinada	42
Costo tratamiento y complicaciones en monoterapia	43
Costo tratamiento y complicaciones en terapia combinada	44
Relación Costo-Efectividad	46
8.0 DISCUSIÓN	48
9.0 CONCLUSIONES.....	53

Limitaciones del estudio 54

INDICE FIGURAS

Figura 1. Esquemas tratamiento en Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)	9
Figura 2. Plano de coste-efectividad	14
Figura 3. Porcentaje de pacientes en rango de años de tratamiento.	28
Figura 4. Porcentajes de pacientes en base de datos del programa MIDE	29
Figura 5. Diagrama de pacientes de acuerdo a cada tratamiento.	30
Figura 6. Medición de %HbA1c por paciente con tratamiento de Metformina, n=130.	31
Figura 7. IMC de pacientes con tratamiento de Metformina	31
Figura 8. Mediciones de %HbA1c por paciente con tratamiento de Acarbosa (n=22)	32
Figura 9. IMC de pacientes con tratamiento de Acarbosa	32
Figura 10. Mediciones de %HbA1c por paciente con tratamiento de Glibenclamida (n=9)	33
Figura 11. IMC de pacientes con tratamiento de Glibenclamida	33
Figura 12. Mediciones de %HbA1c por paciente con tratamiento de Pioglitazona (n=18).	34
Figura 13. IMC de pacientes con tratamiento de Pioglitazona	34
Figura 14. Mediciones de %HbA1c por paciente con tratamiento de Metformina + Acarbosa (n=14)	36
Figura 15. IMC de pacientes con tratamiento de Metformina + Acarbosa	36
Figura 16 Mediciones de %HbA1c por paciente con tratamiento de Metformina + Glibenclamida (n=14)	37
Figura 17. IMC de pacientes con tratamiento de Metformina + Glibenclamida	37
Figura 18 Mediciones de %HbA1c por paciente con tratamiento de Metformina + Pioglitazona (n=22)	38
Figura 19 IMC de pacientes con tratamiento de Metformina + Pioglitazona	38
Figura 20. Mediciones de %HbA1c por paciente con tratamiento de Sitagliptina (n=7)	39
Figura 21 IMC de pacientes con tratamiento de Metformina + Sitagliptina	39
Figura 22. Porcentaje de pacientes que podrían presentar complicaciones de acuerdo al tratamiento monoterapia	41
Figura 23. Porcentaje de pacientes que podrían presentar complicaciones de acuerdo a la terapia combinada	41
Figura 24 Distribución de costos de acuerdo a cada alternativa durante 10 años.	46

TABLAS

Tabla 1. Costos de medicamentos en terapias a comparar.....	21
Tabla 2 Costos directos de complicaciones relacionadas con la DMT2 para el año 2016. 22	
Tabla 3 Coeficientes y variables utilizados en las ecuaciones de riesgo para complicaciones utilizadas en el modelo.....	26
Tabla 4 Número y porcentaje de pacientes respecto a género y estado civil.....	27
Tabla 5. IMC en pacientes de base de datos del programa MIDE.....	27
Tabla 6. Pregunta PICO.....	28
Tabla 7. Porcentajes de efectividad en monoterapia, n=179.....	35
Tabla 8. Porcentajes de efectividad en terapia combinada, n=57.....	40
Tabla 9 Costos del tratamiento de monoterapia durante un año.	42
Tabla 10 Costos del tratamiento de terapia combinada durante un año.	42
Tabla 11. Costo promedio por paciente en monoterapia durante un horizonte temporal de 10 años.....	43
Tabla 12. Costo promedio por paciente en terapia combinada durante un horizonte temporal de 10 años.	45
Tabla 13. Relación Costo-Efectividad de los comparadores.	47



ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
AACE	Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos
ACE	Colegio Americano de Endocrinología
ACV	Accidente Cardio Vascular
ADA	Asociación Americana de Diabetes
ALAD	Asociación Latinoamericana de Diabetes
AVG	Años de Vida Ganados
CB	Cuadro Básico
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
CSG	Consejo de Salubridad General
DM	Diabetes Mellitus
DMNID	DM no insulino-dependiente
DMT1	Diabetes Mellitus tipo 1
DMT2	Diabetes Mellitus tipo 2
DPP-4	Dipeptidil Peptidasa-4
EA	Evento adverso
ECCA	Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado
EIC	Enfermedades Isquémicas del Corazón
EVP	Enfermedad Vascular Periférica
FPG	Glucosa plasmática en ayunas
FPI	Insulina plasmática en ayunas
GLP-1	Agonista del receptor GLP1
GPC	Guía de Práctica Clínica
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
IM	Infarto de Miocardio
IMC	Índice de Masa Corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
mg	Miligramo
MIDE	Manejo Integral de Diabetes por Etapas
ml	Mililitro
PG	Glucosa plasmática

FACULTAD DE FARMACIA

RCE	Razón Costo-Efectividad
RCEI	Razón Costo-Efectividad incremental
UKPDS	Estudio prospectivo sobre diabetes en el Reino Unido

RESUMEN

Introducción: La diabetes es una enfermedad crónica degenerativa, su incidencia y mortalidad están incrementándose a un ritmo acelerado. En México, la prevalencia de diabetes es de 14.4 por ciento. La mayoría de los diabéticos con diagnóstico y que tienen tratamiento, tienen un mal control glucémico (debajo del 7% de glucosa en la sangre, por la Asociación Americana de Diabetes).

El control metabólico de la diabetes tiene como objetivo la normalización de la glucemia, intentando aliviar los síntomas derivados de la hiperglucemia y evitar la aparición, o al menos retrasar, la evolución de dichas complicaciones como es la dificultad en el control de presión arterial y colesterol e incluso Insuficiencia renal. Uno de los aspectos que, hoy día, se siguen estudiando es el impacto de los diferentes abordajes terapéuticos de la Diabetes Mellitus Tipo 2 sobre su evolución. En este sentido, se han comparado los resultados clínicos de diferentes tratamientos, su indicación y eficacia de estos.

El tratamiento tiene como propósito aliviar los síntomas, mantener el control metabólico, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad por esta enfermedad o por sus complicaciones. Las medidas básicas del tratamiento incluyen el logro de niveles adecuados de glucosa, colesterol total, colesterol LDL, Colesterol HDL, triglicéridos, presión arterial, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, y la HbA1c.

Objetivo: Analizar la relación costo-efectividad del tratamiento oral en monoterapia y terapia combinada en pacientes ≥ 60 años con Diabetes Mellitus tipo 2 del programa MIDE del ISSSTE Cd. Valles S.L.P considerando sus complicaciones.

Metodología: El estudio corresponde a una evaluación económica de tipo costo-efectividad de los tratamientos orales en monoterapia (Metformina, Acarbosa, Glibenclamida, Pioglitazona) y terapia combinada (Metformina + Acarbosa, Metformina + Glibenclamida, Metformina + Pioglitazona y Metformina + Sitagliptina), la población de estudio fueron pacientes mexicanos de ≥ 60 años con Diabetes Mellitus tipo 2 tratados en el programa MIDE del ISSSTE Cd. Valles S.L.P. con un seguimiento de 2 años, se emplearon en el análisis las siguientes variables: Reducción de HbA1c, costos de tratamiento y de



complicaciones (complicaciones cardiovasculares, complicaciones renales, eventos adversos, complicaciones oftálmicas y Neuropatía/pie diabético/amputación). La eficacia se evaluó de acuerdo a los Años de Vida Ganados (AVG) en una simulación con un horizonte temporal de 10 años.

Resultados: Los tratamientos con mayor reducción de HbA1c fueron Acarbosa con una reducción promedio de 1.091 y Metformina + Acarbosa 1.208, considerando las complicaciones en un horizonte temporal de 10 años, los tratamientos que resultan de mayor costo son Acarbosa con un costo total promedio por paciente de \$146,620.55 y Metformina + Sitagliptina con \$157,032.59. Las mayores eficacias fueron con los tratamientos de Metformina y Metformina + Acarbosa con 4.43 AVG y 4.50 AVG respectivamente.

Conclusiones: Considerando los resultados y que un PIB per cápita mexicano equivale a \$157,576.13 (Fondo Monetario Internacional, 2016) es posible concluir que todos los tratamientos son estrategias costo-efectiva, sin embargo, en un horizonte temporal de 10 años, se confirma que Metformina es la mejor estrategia para monoterapia y Metformina + Acarbosa en terapia combinada.

SUMMARY

Introduction: Diabetes is a chronic degenerative disease, its incidence and mortality are increasing at an accelerated rate.¹ In Mexico, the prevalence of diabetes is 14.4 percent. Most diabetics with diagnosis and who have treatment have poor glycemic control (below 7% blood glucose, by the American Diabetes Association) .²

The metabolic control of diabetes aims at the normalization of blood glucose, trying to relieve the symptoms derived from hyperglycemia and prevents the onset, or at least delay, the evolution of such complications as is the difficulty in controlling blood pressure and cholesterol and even renal insufficiency. One of the aspects that is still being studied today is the impact of the different therapeutic approaches of Type 2 Diabetes Mellitus on its evolution. In this sense, we have compared the clinical results of different treatments, their indication and their effectiveness. ³

The treatment aims to relieve symptoms, maintain metabolic control, prevent acute and chronic complications, improve quality of life and reduce mortality from this disease or its complications. Basic measures of treatment include achieving adequate levels of glucose, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, blood pressure, body mass index, abdominal circumference, and HbA1c.⁴

Objective: To analyze the cost-effectiveness of oral treatment in monotherapy and combination therapy in patients ≥ 60 years with Type 2 Diabetes Mellitus of the MIDE program of the ISSSTE Cd. Valles S.L.P considering its complications.

Methodology: The study corresponds to a cost-effectiveness economic evaluation of oral treatments in monotherapy (Metformin, Acarbose, Glibenclamide, Pioglitazone) and combination therapy (Metformin + Acarbose, Metformin + Glibenclamide, Metformin + Pioglitazone and Metformin + Sitagliptin), the study population was Mexican patients aged ≥ 60 years with type 2 diabetes mellitus treated in the MIDE program of the ISSSTE Cd. Valles SLP With a follow-up of 2 years, the following variables were used in the analysis: HbA1c reduction, costs of treatment and complications (cardiovascular complications, renal complications, adverse events, ophthalmic complications and Neuropathy / diabetic foot /

amputation). The effectiveness was evaluated according to the Years of Life Won (AVG) in a simulation with a time horizon of 10 years.

Results: According to the previously described methodology, it was found that the treatments with the highest reduction of HbA1c were Acarbosa with an average reduction of 1.091 and Metformin + Acarbosa 1.208, considering the complications in a time horizon of 10 years, the treatments that result in greater cost are Acarbosa with an average total cost per patient of \$ 146,620.55 and Metformin + Sitagliptin with \$ 157,032.59. The highest efficiencies were with the Metformin and Metformin + Acarbose treatments with 4.43 AVG and 4.50 AVG respectively.

Conclusions: Considering the results and that a Mexican GDP per capita is equivalent to \$ 157,576.13 (International Monetary Fund, 2016) it is possible to conclude that all treatments are cost-effective strategies, however, in a time horizon of 10 years, it is confirmed that Metformin is the best strategy for monotherapy and Metformin + Acarbose in combination therapy.

1.0 INTRODUCCIÓN:

GENERALIDADES:

La diabetes es una enfermedad crónica degenerativa, su incidencia y mortalidad están incrementándose a un ritmo acelerado (Secretaría de Salud, 2012). En México, la prevalencia de diabetes es de 14.4 por ciento. La mayoría de los diabéticos con diagnóstico y que tienen tratamiento, tienen un mal control glucémico (debajo del 7% de glucosa en la sangre, por la Asociación Americana de Diabetes) (Salud Pública, 2010).

El control metabólico de la diabetes tiene como objetivo la normalización de la glucemia, intentando aliviar los síntomas derivados de la hiperglucemia y evitar la aparición, o al menos retrasar, la evolución de dichas complicaciones como es la dificultad en el control de presión arterial y colesterol e incluso Insuficiencia renal. Uno de los aspectos que, hoy día, se siguen estudiando es el impacto de los diferentes abordajes terapéuticos de la Diabetes Mellitus Tipo 2 sobre su evolución. En este sentido, se han comparado los resultados clínicos de diferentes tratamientos, su indicación y eficacia de estos (Bobadilla Fernández J., 2006.).

El tratamiento tiene como propósito aliviar los síntomas, mantener el control metabólico, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad por esta enfermedad o por sus complicaciones. Las medidas básicas del tratamiento incluyen el logro de niveles adecuados de glucosa, colesterol total, colesterol LDL, Colesterol HDL, triglicéridos, presión arterial, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, y la HbA1c (NOM-015-SSA2-2010, 2010).

FISIOPATOLOGIA:

La DMT2 es un trastorno complejo metabólico/cardiovascular con diferentes anormalidades fisiopatológicas que tienen un impacto directo en la decisión del tratamiento farmacológico. Los principales defectos asociados se relacionan con resistencia a la insulina en músculo, resistencia a la insulina en hígado y la falla de las células β del páncreas, siendo la progresión de esta última quien determina la tasa de progresión de la enfermedad (DeFronzo R. A.-G., 2013)

Adicional a estos tres defectos principales, se han descrito al menos cinco anormalidades fisiopatológicas que contribuyen a la intolerancia a la glucosa:

- a. Resistencia de los adipocitos al efecto antilipolítico de la insulina, con el subsecuente incremento de ácidos grasos libres (FFA) en plasma y niveles intracelulares elevados de metabolitos tóxicos lipídicos en músculo/hígado y en células que causan resistencia a la insulina y falla de células /apoptosis (Groop, 1989).
- b. Disminución del efecto de las incretinas, resultado de la alteración en la secreción de GLP-1 y resistencia del efecto estimulante del GLP-1 y del polipéptido insulino-trópico glucosa-dependiente (GIP) (Nauck, 2011).
- c. Incremento de la secreción de glucagón por células α del páncreas, e incremento de la sensibilidad hepática al glucagón (Baron, 1987) (Matsuda M. D., 2002)
- d. Incremento de la reabsorción renal de glucosa (Abdul-Ghani, 2011) (Morgensen, 1971).
- e. Resistencia del sistema nervioso central al efecto anorexigénico de la insulina y secreción alterada de hormonas neurosinápticas que contribuyen a la desregulación del apetito, ganancia de peso y resistencia a la insulina en músculo (Matsuda M. L., 1999) (Obici S. F., 2002) (Obici S. F., 2001)

CUADRO CLINICO:

Los pacientes a veces no presentan manifestaciones clínicas o estas son mínimas durante varios años antes del diagnóstico. Pueden presentar aumento de la frecuencia urinaria (poliuria), sed (polidipsia), hambre (polifagia) y baja de peso inexplicable (Diabetes, 2013). Los síntomas en adultos mayores son inespecíficos y de aparición tardía, entre los cuales se han documentado fatiga, letargia, somnolencia, pérdida de peso, incontinencia urinaria, pérdidas del plano de sustentación, síntomas genitourinarios y alteraciones del estado de conciencia (CENETEC, Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención, 2014).

PRONOSTICO:

La historia natural de la DM incluye situaciones que comprometen el control en los pacientes y condicionan la presentación de complicaciones agudas y crónicas. La DM se asocia con el desarrollo de lesiones microvasculares (nefropatía, retinopatía y neuropatía) y macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y enfermedad vascular periférica). Es la primera causa de ceguera, de insuficiencia renal crónica y de amputación no traumática de miembros inferiores; condiciona muertes prematuras e implica costos de atención y hospitalización (NCCCC, 2008) (Colberg, 2010)

Como enfermedad crónica degenerativa, la DMT2 requiere vigilancia médica continua y educación del paciente para automonitoreo, reduciendo así el riesgo de complicaciones tardías. La DMT2 es muy compleja, requiere que se conozcan más allá de los simples datos glucémicos para que sea controlada, ya que las metas y controles metabólicos deben individualizarse y modificarse según los requerimientos de cada paciente (American Diabetes Association, 2016).

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico se debe establecer cuando ocurran síntomas de diabetes: poliuria, polidipsia, polifagia y baja de peso. Acompañado del resultado de una glicemia en cualquier momento del día $\geq 200\text{mg/dL}$, sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida (CENETEC, Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención, 2014).

Dentro de los criterios para el diagnóstico de DMT2 se encuentran las siguientes consideraciones:

- Glucosa plasmática en ayunas (FPG) $> 126\text{mg/dL}$ (7.0mmol/L): ayuno se define como ninguna ingesta calórica en un tiempo ≥ 8 horas.
- Glucosa plasmática (PG) a las 2 horas de ingesta de carga de glucosa $\geq 200\text{mg/dL}$ (11.1mmol/L) durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa (OGTT) utilizar una carga de glucosa equivalente a 75g de glucosa anhidra disuelta en agua.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $> 6.5\%$ (48mmol/mol): realizar en un laboratorio utilizando un método certificado y estandarizado.

- G aleatorizada >200mg/dL (11.1mmol/L): en pacientes individuales con síntomas de hiperglicemia o crisis hiperglicémicas (American Diabetes Association, 2016).

FACTORES DE RIESGO:

Los factores de riesgo más importantes son el sobrepeso y obesidad, asociados con inactividad física y alimentación inadecuada (CENETEC, Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención, 2014).

Algunos otros factores son:

- Índice de masa corporal (IMC) > 25 o al percentil 85
- Perímetro de la cintura >80cm en mujeres y >90cm en hombres
- Antecedente familiar de diabetes en primero y segundo grado
- Procedencia rural con urbanización reciente
- Edad >45 años sin otros factores de riesgo
- Enfermedad cardiovascular con historia de DMT2
- Estilo de vida sedentario
- Colesterol HDL <35mg/dL y/o triglicéridos >250mg/dL (2.8mmol/L)
- Alteración de la glucosa en ayunas (Prediabetes), Intolerancia a la glucosa y/o síndrome metabólico
- Hipertensión (Presión arterial >140/90mmHg) o en pacientes bajo tratamiento de hipertensión
- Historia de diabetes gestacional o parto de un bebe con peso >4kg
- Terapia antipsicótica para esquizofrenia y/o enfermedad bipolar severa
- Exposición crónica a glucocorticoides
- Síndrome de ovario poliquístico
- Desordenes del sueño en presencia de intolerancia a la glucosa (AACE/ACE, 2015) (Diabetes., 2013) (American Diabetes Association, 2016).

EPIDEMIOLOGIA:

La incidencia de la DM se ha incrementado de manera considerable en las últimas décadas, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. La prevalencia de DMT1 a nivel mundial es de 0.2% en sujetos menores de 20 años. Entre las consecuencias más importantes de este padecimiento se encuentran complicaciones crónicas a largo plazo, que disminuyen de forma significativa la esperanza de vida. Con respecto a la DMT2, su incidencia también ha aumentado, en países desarrollados entre un 85% y 95% del total de pacientes con diabetes, y puede representar un porcentaje aún mayor en países en vías de desarrollo, como en la región de América Latina, ocasionando grandes costos para los sistemas de salud.

CARGA DE LA ENFERMEDAD:

En México, la DMT2 constituye uno de los principales problemas de salud pública, siendo la primera causa de mortalidad general, ocasionando en el 2008 el 11.1% de las muertes en hombres y el 16.8% en mujeres. Asimismo, es la principal causa de incapacidad temprana, ceguera e insuficiencia renal en población adulta. En el 2013, se estimó una prevalencia de la enfermedad de 11.77 % y se estima que para el 2035 haya 15.7 millones de mexicanos afectados por la enfermedad.

Debido a que la DMT2 es una enfermedad crónico-degenerativa que incrementa el riesgo prematuro de mortalidad, y da como resultado una alta morbilidad en la población mexicana, repercute en la economía del individuo, su familia y la sociedad, disminuyendo la calidad de vida, e impacta en la población económicamente activa. Por lo que se recomienda mantener el control metabólico ambulatorio y proporcionar referencia médica de segundo y tercer nivel de atención, cuando esté indicado, para mejorar la calidad de vida de nuestra población. El manejo es un proceso activo multidisciplinario para alcanzar las metas mediante dieta, actividad física programada, control de peso, suspensión del tabaquismo, educación y farmacoterapia para el control sérico de la glucosa, de la presión arterial y de lípidos (CENETEC, Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 en adultos en el primer nivel de atención, 2013)

TRATAMIENTO:

Los pacientes con DM deben recibir atención médica idealmente por parte de un equipo multidisciplinario, integrado por médicos, enfermeras, nutriólogos y psicólogos. El plan inicial de tratamiento debe incluir no solo al paciente sino a toda la familia. Una de las herramientas principales es la educación en diabetes, lo cual implica que tanto el paciente como la familia tengan mejor comprensión de la enfermedad y sus complicaciones en el corto y largo plazo (American Diabetes Association, 2016). El tratamiento de la diabetes está conformado por una alimentación saludable, ejercicio, monitoreo de glucemia capilar y tratamiento farmacológico.

La mayor parte de los pacientes con DMT2 se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico, lo cual condiciona que muchos de ellos sean diagnosticados de forma tardía debido a la escasa o nula sintomatología. Las recomendaciones de tratamiento en pacientes con glucosa de ayuno entre 126-240 mg/dL, con escasa sintomatología (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso) y con HbA1c <9%, son las siguientes: (a) modificaciones en el estilo de vida (alimentación adecuada, ejercicio regular y, suspensión de tabaquismo y alcoholismo); (b) inicio de metformina a dosis de 500 mg cada 8 horas, la cual puede incrementarse de manera progresiva hasta alcanzar la dosis máxima de 2.5 g/día para lograr las metas de control glucémico en un lapso de 3 meses (American Diabetes Association, 2016).

En pacientes con nefropatía (manifestada por una creatinina sérica ≥ 1.4 mg/dL en la mujer y ≥ 1.5 mg/dL en el hombre o bien con una tasa de filtración glomerular (VFG) < 60 mL/min/1.73m² SC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca descompensada o insuficiencia hepática, se encuentra contraindicado el uso de metformina (Nathan, 2002).

Automonitoreo

En todo plan de tratamiento en pacientes con DM se debe incluir el monitoreo de glicemia capilar, dado que es una de las dos técnicas disponibles para evaluar la efectividad del tratamiento. En pacientes en tratamiento intensivo de la DM, quienes se inyectan tres o más dosis de insulina al día, el monitoreo de la glucosa capilar debe ser por lo menos tres veces

al día. En aquellos pacientes quienes son tratados con dieta o medicamentos vía oral, el monitoreo de glucemia capilar puede ser un auxiliar para la toma de decisiones por el médico tratante (Ziegler, 2010) (Welschen, 2005).

En países de América Latina la determinación de glucemia en ayuno (venosa o capilar) es el elemento que más utilizan los médicos para la evaluación del paciente con DMT2 y toma de decisiones. Sin embargo, la mayoría de las organizaciones científicas como la Asociación Americana de Diabetes (ADA), Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) y Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), recomiendan el uso de la HbA1c como el estándar de oro para evaluar el control de la diabetes. De acuerdo con la evidencia, una meta apropiada para el control de la DMT2 sería un HbA1c <7%. Sin embargo, se debe individualizar de acuerdo a las condiciones del paciente. En pacientes jóvenes, sin evidencia de complicaciones microvasculares y sin alto riesgo de hipoglicemias, es aconsejable tener como objetivo una HbA1c $\leq 6.5\%$ (American Diabetes Association, 2016). Dicha medición se debe realizar de forma rutinaria en todos los pacientes con diabetes, realizando una evaluación inicial y posteriormente durante el seguimiento, se recomienda medir la HbA1c cada tres meses, lo cual ayudará a determinar si las metas glucémicas se han alcanzado y mantenido (American Diabetes Association, 2016).

Terapia nutricional

La terapia nutricional es uno de los componentes integrales del tratamiento de paciente con diabetes, ya que además de coadyuvar al mejor control glucémico, se asocia con la prevención de complicaciones crónicas (Bantle, 2008). Diversos ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) realizados en pacientes con DM, han documentado una disminución en las concentraciones de HbA1c (0.25-2.9 %) en pacientes que han seguido terapia nutricional supervisada en períodos de 3 a 6 meses; dicha disminución ha sido mayor en pacientes con DMT2 (Amiel, 2002) (Goldhaber, 2003).

Ejercicio

Los pacientes con diabetes deben realizar ejercicio como parte de un tratamiento integral. La realización de ejercicio de manera regular ha demostrado mejorar el control glucémico, disminuir el riesgo cardiovascular, contribuir a controlar el peso corporal y brindar una

sensación de bienestar. En diversos ECCA se ha documentado que la realización de ejercicio por al menos 8 semanas, disminuye las concentraciones de HbA1c en un 0.66 % en pacientes con DMT2, aun a pesar de no haber cambios significativos en el índice de masa corporal (IMC) (Boulé, 2001).

Las recomendaciones actuales sugieren que los pacientes adultos con DM edad menor a 65 años deben realizar al menos 150 minutos de ejercicio aeróbico a la semana, efectuados por lo menos 3 días a la semana, sin dejar más de dos días consecutivos sin realizar ejercicio. Los pacientes mayores de 65 años o aquellos con discapacidad, deben seguir las recomendaciones para adultos en la medida de lo posible, o realizar actividad física tanto como les sea posible. En ausencia de contraindicaciones, los pacientes con DMT2 deben realizar ejercicio de resistencia al menos dos veces por semana (American Diabetes Association, 2016).

Tratamiento farmacológico

Como se comentó previamente, si no existe contraindicación, la sugerencia de tratamiento inicial farmacológico es metformina, excepto en pacientes muy sintomáticos o con niveles muy elevados de glucosa sérica, o de HbA1c, en quienes se recomienda iniciar con insulina sola o en combinación con otros agentes. El control glucémico adecuado (HbA1c <7%) debería lograrse en un plazo de tres meses con monoterapia. Si este objetivo no se cumple, se debe pasar a una combinación de fármacos, tal como se muestra en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** Las distintas opciones de tratamiento incluyen el uso de sulfonilureas, tiazolidinedonas, inhibidores de la DPP4, inhibidores de la SGLT2, agonistas del receptor GLP-1 e insulina.

Antecedentes

GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA:

En México están disponibles las guías de práctica clínica (catálogo maestro de guías de práctica clínica IMSS) editadas por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. Dicha guía describe las recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con DMT2 (Salud C. N., 2016).

FACULTAD DE FARMACIA

El diagrama siguiente muestra las recomendaciones de tratamiento: (CENETEC,

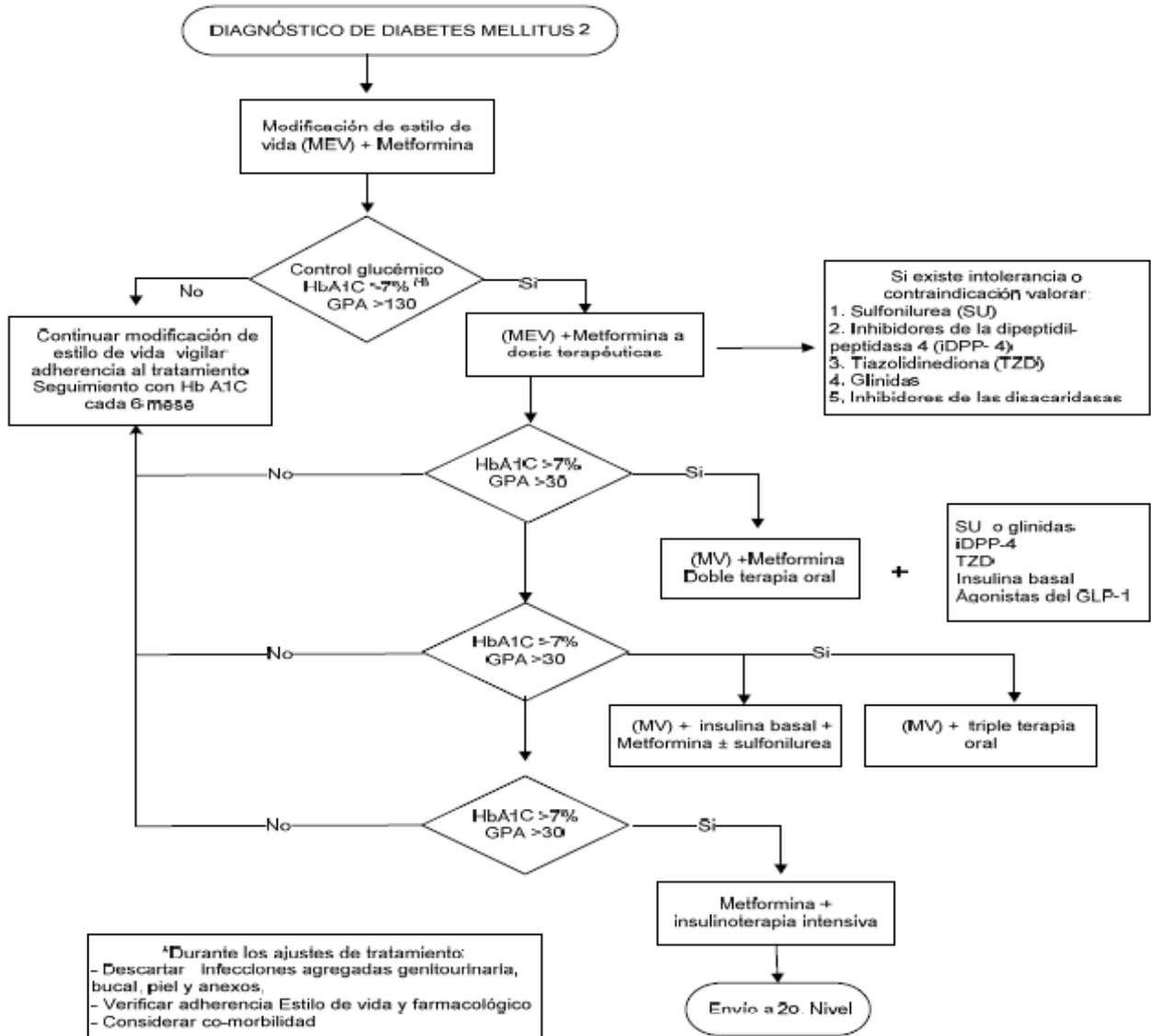


Figura 1. Esquemas tratamiento en Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

GPA: Glucosa plasmática ayuno; HbA1c: Hemoglobina glucosilada fracción A1c; GLP-1: Agonistas del receptor de péptido 1 semejante al glucagón (glucagón-like peptide-1).

MIDE

Las instituciones han implementado diferentes estrategias para aumentar el control de pacientes diabéticos y reducir las complicaciones que se pueden generar. El ISSSTE

FACULTAD DE FARMACIA

cuenta con el programa MIDE (Manejo Integral de Diabetes por Etapas) que tiene los siguientes lineamientos:

Misión: Contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes que viven con diabetes, proporcionándoles herramientas para que sean capaces de adjudicarse la corresponsabilidad de su Salud y de incorporar a su vida comportamientos Saludables.

Visión: Establecer el Manejo Integral de Diabetes por Etapas como el Modelo de Atención que asegura el empoderamiento y óptimo control de la diabetes.

Objetivo General. Mejorar la calidad de la atención de las personas con Diabetes en el ISSSTE, en las unidades del Primer Nivel, promoviendo el óptimo control metabólico, a través del fortalecimiento de las capacidades de la derechohabiente para asumir efectivamente el autocuidado de su salud.

Objetivos Específicos.

Proporcionar un modelo sistematizado para la atención de la Diabetes en el Instituto.

Mejorar la calidad de la atención, por medio de un abordaje interdisciplinario de la Diabetes.

Reducir las complicaciones agudas y crónicas de la Diabetes.

Proporcionar un Modelo cognoscitivo sustantivo, que modifique la autopercepción y auto concepto de la enfermedad.

Disminuir los costos institucionales en el rubro de atención curativa, mediante la Prevención y Educación en Salud.

Promover la participación activa e informada del paciente en el control de su enfermedad, promoviendo el empoderamiento en Salud, para mejorar la calidad de vida del paciente.

Garantizar la sustentabilidad del programa con base en sus resultados médicos, económicos y por la valoración de los derechohabientes.

Estrategias

Las líneas de acción están encaminadas a cuatro áreas básicas: (Díaz, 2011)

FACULTAD DE FARMACIA

- Promoción de la Salud y Empoderamiento. En este rubro se contemplan las acciones de promoción que se realizan a nivel individual y grupal por medio de procesos pedagógicos (capacitación) en los que el paciente participa activamente (talleres). Así, se estimula a la toma de decisiones informadas y se enfatiza la incorporación eficiente del autocuidado.
- Capacitación continua del Equipo Multidisciplinario. Con el objetivo de dotar al personal, con conocimientos y herramientas que contribuyan a que el paciente logre el control metabólico y su empoderamiento, se realizarán periódicamente capacitaciones dirigidas a cada perfil del Equipo Multidisciplinario. A este proceso se le denomina alfabetización en Diabetes, y supone alcanzar un nivel de conocimientos, habilidades personales y confianza que permiten adoptar medidas que mejoren la Salud de la comunidad.
- Control Metabólico. Se refiere al seguimiento que se da al paciente en términos cuantificables, por medio de determinaciones químico clínicas. Se da seguimiento del control glucémico, por medio de la determinación trimestral de hemoglobina glucosilada, considerada el estándar de oro, en el control de la glucemia.
- Registro sistematizado de información. El seguimiento continuo del desempeño de las Unidades se da por medio de un registro nacional de información, que permite que las instancias administrativas identifiquen áreas de oportunidad, incidiendo en ellas, para mejorar los procesos.

Metas 2014. Lograr el control metabólico óptimo de 60% de los pacientes atendidos en los Módulos del Programa de Manejo Integral de Diabetes por Etapas (Módulos MIDE), mediante la determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c) menor a 7% (ISSSTE, 2014)

El envejecimiento poblacional se asocia con un incremento de las condiciones de salud de las enfermedades crónicas degenerativas como es la Diabetes. En México, la prevalencia oscila entre 20 y 22%, siendo considerada la principal causa de muerte ligada a enfermedades cardiovasculares (Salud S. d., 2013).

El constante aumento de la prevalencia y complejidad en el cuidado de los pacientes diabéticos, los tratamientos farmacológicos, el número de consultas de especialistas, laboratorios clínicos y demás atenciones de salud necesarias, incrementa la demanda generando un costo significativo en los sistemas de salud.

En nuestro país, la diabetes alcanza a costar 778 millones 427.475 dólares, lo cual representa el 15% del presupuesto total de salud en esta enfermedad (Armando, Junio 2011). Por lo que es necesario evaluar la utilización de alternativas farmacoterapéuticas desde una perspectiva que incluya la optimización de recursos económicos y presupuesto de la institución, dando mejores resultados clínicos y económicos.

La evaluación económica es necesaria ya que los recursos son limitados en relación con sus aplicaciones beneficiosas potenciales (Collazo Herrera Manuel, 2000). Por lo tanto, si se quiere maximizar el bienestar social, es preciso tener en cuenta todos los factores de aquellas decisiones que influyen directa o indirectamente a la asignación de los recursos. Para lo anterior existen diferentes tipos de evaluaciones económicas.

EVALUACIONES ECONÓMICAS

Se define como evaluación económica a una técnica cuantitativa desarrollada por economistas que permite evaluar programas que generalmente son de financiamiento público. Originalmente se aplicaron en áreas como transporte o medio ambiente y solamente durante los últimos 20 a 30 años han tenido un auge en salud (Zarate, 2010).

Tipos de evaluaciones económicas:

- a) Análisis costo-minimización: Compara exclusivamente los costos de dos intervenciones alternativas bajo el supuesto que ambas proveen un nivel de beneficio equivalente (Zarate, 2010).
- b) Análisis costo-efectividad: Los beneficios de las estrategias a evaluar no son equivalentes y son medidos en unidades naturales de morbilidad, mortalidad o calidad de vida, las unidades más frecuentemente utilizadas están las muertes evitadas, los años de vida ganados, cambio en unidades de presión arterial,

colesterol, cambios en escalas de dolor o cambios en escalas de calidad de vida relacionada con la salud (Zarate, 2010).

- c) Análisis coste/utilidad: Los resultados en salud no se miden en magnitudes clínicas, sino en un nuevo tipo de medida que relaciona la efectividad del tratamiento en cuestión con el grado de calidad de vida que alcanza al concluir de procedimiento analizado como son; los años de vida ajustados por calidad (AVACs o QALYs), los años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) y los años saludables equivalentes (HYE) (Granada, 2016).
- d) Análisis coste/beneficio: Este tipo de evaluación económica expresa los costos como los resultados en unidades monetarias, por lo que el ratio final obtenido, el coeficiente coste/beneficio vendrá expresado igualmente en unidades monetarias. Sin embargo, presenta un problema que consiste en valorar económicamente los estados de salud (Granada, 2016).

Plano de costo-efectividad:

Los resultados de una evaluación económica pueden representarse gráficamente a través del plano siguiente.

FACULTAD DE FARMACIA

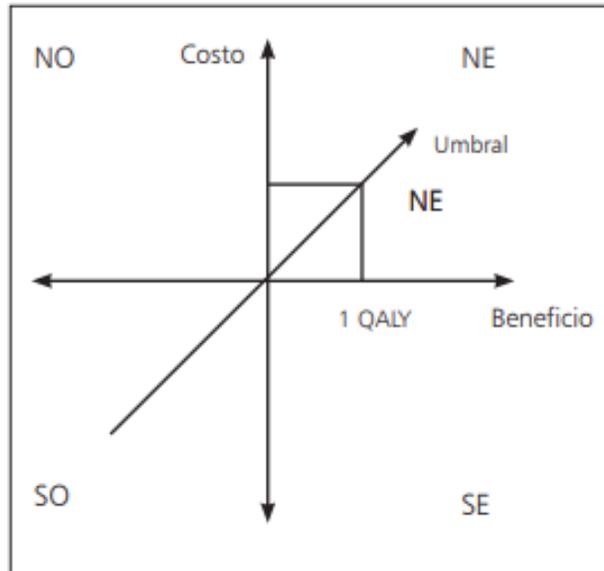


Figura 2. Plano de coste-efectividad

El eje de las “X” expresa el efecto en salud y el eje “Y” el costo asociado. Se evalúan 4 posibles situaciones: 1) Que la nueva terapia sea más efectiva y menos costosa; 2) Que la nueva terapia sea más efectiva pero más costosa; 3) Que la nueva terapia sea menos efectiva pero menos costosa y 4) Que la nueva terapia sea menos efectiva y más costosa.

Los cuadrantes “NO” y “SE” se denominan con frecuencia como dominantes, ya que existiría una tendencia clara a adoptar o rechazar la nueva intervención. En cambio en los cuadrantes “NE” y “SO” existiría un grado de incertidumbre en cuanto a si el efecto extra vale el costo adicional asociado, o si la reducción del efecto es aceptable dada la disminución de costo que se produce al adoptar el nuevo tratamiento.

ESTUDIO UKPDS

Es un estudio prospectivo sobre diabetes realizado en el Reino Unido, conocido por sus siglas en inglés (UKPDS), ha sido el más prolongado y con mayor número de individuos de los que se han llevado a cabo sobre esta enfermedad. El estudio se diseñó hace 20 años para intentar dar respuesta a interrogantes o aspectos controvertidos sobre la diabetes tipo 2.

FACULTAD DE FARMACIA

El objetivo prioritario era comprobar si el tratamiento intensificado o control estricto producía a largo plazo mejores resultados que el tratamiento convencional, es decir, la estrategia utilizada habitualmente. Se partía de la premisa de que reduciendo la glucemia a valores casi normales, utilizando cualquiera de las medicaciones disponibles, se conseguirá reducir la aparición de complicaciones específicas relacionadas con la diabetes (microvasculares) y también la afectación macrovascular responsable de la mayor parte de la morbilidad observada en este tipo de diabetes. (C. Castell Abat, 1999)

El UKPDS demuestra que la diabetes tipo 2 es progresiva.

El estudio también demostró que la glucosa alta en sangre y la alta presión sanguínea ambas desempeñan un papel importante en el desarrollo de las complicaciones derivadas de la diabetes.

El UKPDS mostró que las complicaciones a largo plazo de la diabetes tipo 2 pueden evitarse por medio de un manejo intensivo de la glucosa en sangre y de la presión sanguínea: el UKPDS incluyó a casi 4.000 personas con diabetes tipo 2 recién diagnosticada.

El estudio demostró que:

- La diabetes tipo 2 es progresiva con el transcurso del tiempo, y a medida que el páncreas pierde su capacidad de fabricar insulina, se requiere más tratamiento
- La glucosa alta en sangre y la alta presión sanguínea ambas desempeñan un papel importante en el desarrollo de las complicaciones de la diabetes.

Un control de la glucosa en sangre y un manejo de la hipertensión intensivos dieron como resultado menos complicaciones relacionadas con la diabetes, y aproximadamente (Paromita King, 1999)

- 20% de disminución en las muertes relacionadas con la diabetes
- 40% de disminución en las complicaciones derivadas de la diabetes en la vista, riñones y nervios
- 40% de disminución en el bloqueo de los vasos sanguíneos hacia los miembros inferiores
- 15% de disminución en los ataques al corazón

Por cada 10 mmHG de caída en la presión sanguínea sistólica, hubo aproximadamente un 12% de disminución en:

- Muertes relacionadas con la diabetes
- Complicaciones derivadas de la diabetes en la vista, riñones y nervios
- Ataques al corazón

Los principales resultados del estudio UKPDS se podrían agrupar de la siguiente forma:

- El control estricto de la glucemia parece tener efectos beneficiosos sobre las complicaciones específicamente relacionadas con la diabetes, pero no sobre la mortalidad, sea la atribuible a la diabetes o la total.

- Teniendo en cuenta los resultados observados en los pacientes tratados con metformina, probablemente sería el fármaco de primera elección en los obesos y por extrapolación en los no obesos.

- Dado que no se ha observado evidencia de efecto nocivo cardiovascular de las SU ni de la insulina, el efecto beneficioso del control estricto de la glucemia superaría los riesgos teóricos.

- El control estricto de la presión arterial en personas diabéticas tipo 2 e hipertensas consigue reducciones clínicamente importantes en las complicaciones micro y macrovasculares, que son superiores a las que se consiguen sólo con el control estricto de la glucemia.

- El efecto negativo observado en la asociación de metformina y SU deberá ser estudiado más ampliamente, antes de recomendar actitudes terapéuticas definitivas.

A partir de este momento, el paso siguiente será trasladar los resultados del estudio a la práctica clínica. Con todas las limitaciones mencionadas, del UKPDS se puede establecer de manera concluyente que el objetivo prioritario en las personas con diabetes tipo 2 deberá ser conseguir el control estricto de la glucemia y de la presión arterial, teniendo en cuenta

los efectos beneficiosos observados cuando se tratan ambos factores conjuntamente (C. Castell Abat, 1999).

Estudio CE en pacientes con DMT2

En un estudio previo de costo-efectividad en con tratamientos farmacológico con insulina NPH más metformina, glibenclamida mas metformina y metformina como tratamiento individual, se demostró que el coste más alto corresponde al esquema de glibenclamida mas metformina (173.67 euros). En el escenario de 130 mg/dl la mejor relación coste efectividad se presentó en el esquema de metformina, y para lograr un 100% de efectividad tiene un coste de 1.657 euros en el esquema de insulina más metformina.

Este estudio fue realizado en tres grupos de 30 pacientes incluyendo pacientes con hipertensión, obesidad y cardiopatía. Sin embargo no se consideró las complicaciones que pueden desarrollar los pacientes durante la enfermedad y los costos que estas generan en el sistema de salud.

El estudio de costo se estimó para medicina familiar, laboratorio y medicamento relacionado al perfil de uso (un año).

Otra de las limitaciones en este estudio fue su medición de efectividad determinando el nivel de glucosa en sangre con solo una medición durante el estudio. (Ríos, 2012)



2.0 JUSTIFICACIÓN:

La diabetes es una enfermedad crónica, su incidencia y mortalidad están incrementándose a un ritmo acelerado (Secretaría de Salud, 2012).

El constante aumento de la prevalencia y complejidad en el cuidado de los pacientes diabéticos incrementa la demanda, especialmente en adultos mayores elevando la probabilidad de presentar muerte prematura y otras enfermedades crónicas como hipertensión arterial, falla cardiaca y eventos vasculares cerebrales, que generan un costo significativo en los sistemas de salud.

Por lo cual es necesario evaluar la utilización de alternativas farmacoterapéuticas desde una perspectiva que incluya la optimización de recursos económicos y presupuesto de la institución, dando mejores resultados clínicos para reducir complicaciones y económicos al sistema de salud.



3.0 HIPOTESIS

El tratamiento más costo-efectivo será el recomendado por la GPC logrando la optimización de usos de recursos que ayuda a la reducción de costos y promueve su uso más eficiente, obteniendo beneficios en el estado de salud minimizando costos al sistema de salud.

4.0 OBJETIVO GENERAL

Analizar la relación costo-efectividad de las opciones terapéuticas en monoterapia y terapia combinada en el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes ≥ 60 años utilizadas en el programa MIDE del ISSSTE Ciudad Valles S.L.P

5.0 OBJETIVOS PARTICULARES

- a) Evaluar la efectividad del tratamiento con hipoglicemiantes para la Diabetes Mellitus Tipo 2 en pacientes mayores de 60 años en el ISSSTE Ciudad Valle S.L.
- b) Estimar el patrón de uso de recursos y costear el tratamiento promedio en pacientes diabéticos mayores de 60 años en el ISSSTE Ciudad Valle S.L.
- c) Desarrollar un análisis farmacoeconómico completo de las alternativas actualmente utilizadas para el tratamiento de Diabetes Mellitus Tipo 2 en pacientes mayores de 60 años en el ISSSTE Ciudad Valle S.L.
- d) Desarrollar un análisis de impacto presupuestal del tratamiento actual de Diabetes Mellitus Tipo 2 en pacientes mayores de 60 años en el ISSSTE Ciudad Valle S.L.
- e) Evaluar la factibilidad para la optimización de los recursos hospitalarios que permitan ofrecer el máximo beneficio clínico a los pacientes y económico a la institución.

6.0 METODOLOGIA

Diseño del estudio

El estudio corresponde a una evaluación económica de tipo costo-efectividad que evalúa el tratamiento hipoglucemiante oral como monoterapia y terapia combinada, de acuerdo al tratamiento empleado por el programa MIDE del ISSSTE en Cd. Valles, S. L. P.

Unidad de análisis: Base de datos de Pacientes con diagnóstico de DM2, ≥ 60 años perteneciente al Programa MIDE

Período de estudio: Enero 2013- diciembre 2014.

De una base de datos de 330 pacientes se realizó un análisis descriptivo para conocer la población y determinar las características mediante la pregunta PICO, donde “P” son las características de los pacientes a estudiar, “I” es la intervención que se evaluará, “C” los comparadores a estudiar, y “O” el Outcome, resultados a evaluar de las intervenciones y comparadores.

Determinación de efectividad

La efectividad del tratamiento se evaluó a través de las mediciones de % HbA1c, considerando 5 mediciones, partiendo de una basal y posteriormente cada 3 meses hasta completar un año de seguimiento. Se consideró como “paciente controlado” cuando la medición de HbA1c era $\leq 7\%$ (ADA), y como paciente no controlado mayor a 7%, así mismo se evaluó el IMC de cada paciente, la edad y el tiempo de diagnóstico de la enfermedad.

Determinación de costos

Se realizó una matriz de costos por cada tratamiento anual, de acuerdo a la dosis diaria recomendada donde los costos de los comparadores se obtuvieron de los precios de referencia para el ISSSTE publicados en el Tablero de Control de Abasto de Insumos del ISSSTE (ISSSTE, 2017). Para esta determinación se consideró la recomendación de la GPC como se muestra en la tabla 2.

Tabla 1. Costos de medicamentos en terapias a comparar.

FACULTAD DE FARMACIA

Principio Activo	Clave	Descripción	COSTO
Metformina	5165	Envase con 30 tabletas de 850 mg	\$6.58
Acarbosa	5166	Envase con 30 tabletas de 50 mg	\$34.60
Glibenclamida	1042	Envase con 50 tabletas de 5 mg	\$3.39
Pioglitazona	4149	Envase con 50 tabletas de 15 mg	\$6.89
Sitagliptina	4152	Envase con 14 comprimidos de 100 mg	\$254.53

Costo de complicaciones

Las complicaciones a considerar fueron las más frecuentes de acuerdo a la edad de los pacientes y la historia natural de la enfermedad, el costo asociado a las complicaciones de la enfermedad y eventos adversos se obtuvo de los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD) publicados por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2014), Los costos utilizados en el modelo se muestran en la tabla 3. Para utilizar costos de años anteriores al 2017, se utilizó la metodología indicada por la guía de evaluación económica del Consejo de Salubridad General y el índice de precios en salud publicado por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, 2016) (Consejo de Salubridad General, 2016).

Tasa de descuento: Dado que el horizonte temporal es mayor a un año, y siguiendo las recomendaciones de la Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica del CSG, se aplica una tasa de descuento del 5% para costos y efectos en salud (Consejo de Salubridad General, 2016).

Tabla 2 Costos directos de complicaciones relacionadas con la DMT2 para el año 2016

Complicación	Factor de actualización	Año del valor inicial	Valor inicial	Valor 2016	Referencia
Complicaciones Cardiovasculares					
Infarto al miocardio 1er año	11.21%	2014	\$271,632.02	\$323,948.35	(GRD 280) GRD,2014
Infarto al miocardio 2do y más años	0.00%	2016	\$39,028.34	\$39,028.34	Panel de expertos
Cardiopatía isquémica 1er año	11.21%	2014	\$99,527.53	\$118,696.53	(GRD 311) GRD,2014
Cardiopatía isquémica 2do y más años	0.00%	2016	\$348.01	\$348.01	Panel de expertos

FACULTAD DE FARMACIA

Insuficiencia cardiaca 1er año	11.21%	2014	\$143,206.32	\$170,787.86	(GRD291) GRD,2014
Insuficiencia cardiaca 2do y más años	0.00%	2016	\$14,446.23	\$14,446.23	Panel de expertos
Evento cerebro vascular 1er año	11.21%	2014	\$37,832.35	\$45,118.86	(GRD 064) GRD,2014
Evento cerebro vascular 2do y más años	0.00%	2016	\$35,445.27	\$35,445.27	Panel de expertos
Complicaciones renales					
Insuficiencia renal 1er año	11.21%	2014	\$61,078.63	\$72,842.37	(GRD 682) GRD,2014
Insuficiencia renal 2do año	11.21%	2014	\$61,078.63	\$72,842.37	(GRD 682) GRD,2014
Complicaciones oftalmológicas					
Ceguera año del suceso y años siguientes	0.00%	2016	\$6,831.26	\$6,831.26	Panel de expertos
Neuropatía/pie diabético/amputación					
Amputación (evento)	11.21%	2014	\$272,717.71	\$325,243.14	(GRD 616) GRD,2014
Úlcera diabética	11.21%	2014	\$45,454.84	\$54,209.44	(GRD 592) GRD,2014
Eventos adversos					
Evento de hipoglucemia mayor	0.00%	2016	\$22,118.77	\$22,118.77	Panel de expertos
Evento de Infección del tracto urinario	0.00%	2016	\$2,860.00	\$2,860.00	Panel de expertos
Evento de Infección genital	0.00%	2016	\$2,257.12	\$2,257.12	Costeo)

Diseño de modelo analítico

El modelo analítico se realizó en base a la metodología y resultados del modelo UKPDS y con el objetivo de simular la historia natural de la enfermedad, se diseñó un modelo en Excel para evaluar los efectos sobre el estado de salud de los pacientes con el uso de terapias para el control glucémico, así como las principales complicaciones relacionadas

con la DMT2. Con esta perspectiva de análisis fue posible estimar los efectos en costos y salud a largo plazo en los pacientes con dicha enfermedad.

Como parte de la metodología del estudio, se hizo uso del estudio UKPDS es una herramienta sólida y con validez internacional en el análisis de la evolución y progresión de los pacientes con DMT2. El modelo hace uso de ocho funciones de riesgo independientes asociadas a complicaciones de la DM y la muerte, tomando en cuenta los actores de riesgo y características de la población analizada (Hayes AJ, 2013)

El modelo presenta características y metodologías similares en el análisis de las complicaciones de la DMT2 y progresión de la enfermedad a la de otros modelos validados a nivel mundial por Agencias de Evaluación Sanitaria, como el IMS CORE Diabetes Model®, CDC-RTI *Diabetes Cost-Effectiveness Model*, Cardiff *Diabetes Model*, entre otros (The Mount Hood 4 Modelling Group, 2007).

La principal razón del uso de las ecuaciones de riesgo proporcionadas por UKPDS es su validez metodológica para la predicción de resultados en la progresión de pacientes con DMT2 (Palmer AJ, 2013).

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad se realizó a través de una simulación de 5, 10 y 15 años de supervivencia.

1. Ecuación de riesgo para la insuficiencia cardíaca [Función de riesgo: Weibull]
$H(t) = \exp(-12.332 + 0.068 * \text{Edad inicio diabetes} + 0.072 * \text{BMI} + 0.012 * \text{LDL} + 0.658 * \text{Amputación} + 0.654 * \text{Úlcera}) t^{1.514}$
2. Ecuación de riesgo para enfermedad isquémica del corazón [Función de riesgo: Weibull]
$H(t) = \exp(-6.709 + 0.016 * \text{Edad inicio diabetes} - 0.532 * \text{Mujer} - 0.065 * \text{HDL} + 0.023 * \text{LDL} + 0.058 * \text{SBP} + 0.526 * \text{Amputación} + 0.824 * \text{CHF}) t^{1.276}$
3. Ecuación de riesgo para infarto al miocardio (Hombre) [Función de riesgo: Exponencial]
$H(t) = \exp(-8.971 + 0.045 * \text{Edad inicio diabetes} + 0.108 * \text{Hb1Ac} - 0.049 * \text{HDL} + 0.023 * \text{LDL} + 0.046 * \text{SBP} + 0.277 * \text{Fumador} + 0.743 * \text{Amputación} + 0.814 * \text{CHF} + 0.846 * \text{IHD} + 0.448 * \text{Stroke}) t$
4. Ecuación de riesgo para infarto al miocardio (mujer) [Función de riesgo: Weibull]
$H(t) = \exp(-8.708 + 0.041 * \text{Edad inicio diabetes} + 0.078 * \text{Hb1Ac} + 0.056 * \text{SBP} + 0.344 * \text{Fumador} + 0.853 * \text{CHF} + .876 * \text{IHD}) t^{1.376}$
5. Ecuación de riesgo para el accidente cerebrovascular [Función de riesgo: Weibull]
$H(t) = \exp(-13.053 + 0.066 * \text{Edad inicio diabetes} - 0.42 * \text{Mujer} + 0.092 * \text{Hb1Ac} + 0.016 * \text{LDL} + 0.17 * \text{SBP} + 0.331 * \text{Fumador} + 1.09 * \text{Amputación} + 0.481 * \text{IHD}) t^{1.466}$
6. Ecuación de riesgo para ceguera [Función de riesgo: Exponencial]
$H(t) = \exp(-11.607 + 0.047 * \text{Edad inicio diabetes} + 0.171 * \text{Hb1Ac} + 0.068 * \text{SBP} + 0.841 * \text{CHF} + 0.61 * \text{IHD}) t$
7. Ecuación de riesgo para úlcera [Función de riesgo: Logística]
$H(t) = \exp(-11.295 + 0.043 * \text{Edad inicio diabetes} - 0.962 * \text{Mujer} + 0.053 * \text{BMI} + 0.16 * \text{HbA1c})$
8. Ecuación de riesgo para amputación [Función de riesgo: Weibull]
$H(t) = \exp(-14.844 + 0.023 * \text{Edad inicio diabetes} - 0.445 * \text{Mujer} + 0.248 * \text{HbA1c} - 0.059 * \text{HDL} + 0.086 * \text{SBP} + 1.299 * \text{Stroke}) t^{2.067}$
9. Ecuación de riesgo para insuficiencia renal* [Función de riesgo: Exponencial]
$H(t) = \exp(-10.016 + 0.404 * \text{SBP} + 2.802 * \text{Ceguera}) t^{1.865}$

Fuente: Modificado de (Hayes AJ, 2013)

*Se utiliza la ecuación con los coeficientes reportados en el UKPDS no. 68 (Clarke, y otros, 2004) ya que no se tiene claridad en los parámetros presentados en el UKPDS no. 82 y existe incertidumbre en los resultados obtenidos por los mismos, en particular por el valor de lambda (λ) mostrado en el artículo.

** Algunas de las variables que incorporan las ecuaciones de riesgo de UKPDS fueron excluidas debido a que la base de datos de ENSANUT no reporta estas características (Frecuencia Cardíaca, Fibrilación Arterial, Enfermedad vascular periférica (PVD), Hemoglobina) o bien no aplican para el caso de pacientes mexicanos (afro, hindú).

Tabla 3 Coeficientes y variables utilizados en las ecuaciones de riesgo para complicaciones utilizadas en el modelo

Análisis de impacto presupuestal

Para dicho análisis se consideró un horizonte temporal de 10 años para evaluar los años de vida ganados (AVG), de esta manera se tomó en cuenta la naturaleza de la DMT2 como enfermedad crónica, logrando así un análisis a profundidad de la evolución de dichos pacientes (Briggs AH, 2006). El cual nos mostró el probable costo para la institución del tratamiento de los de los pacientes con las diferentes alternativas.

Consideraciones éticas:

Este estudio fue sometido a evaluación por un comité de ética en el ISSSTE de Cd. Valles, respetando la confidencialidad de la información de los pacientes.

7.0 RESULTADOS

Análisis general

De la bases de datos con un total de 330 pacientes, se obtuvieron los siguientes resultados descriptivos de acuerdo al género y estado civil donde el 53.94% de la población fueron mujeres y un 74.24% se encontraban casados (Tabla 4).

Tabla 4 Número y porcentaje de pacientes respecto a género y estado civil

Genero	N (%)	Estado civil	N (%)
Hombres	152 (46.06%)	Soltero	19 (5.75%)
Mujeres	178 (53.94%)	Casado	245 (74.24%)
		Divorciado	60 (18.20%)
		Viudo	6 (1.81%)

En la tabla 5, el IMC de los pacientes nos indica que más del 72% de los pacientes se encuentran fuera del IMC normal, siendo este un factor importante durante el control de DMT2. Respecto a la edad, la mayoría de los pacientes (69%) estaban entre los 60 y 70 años.

Tabla 5. IMC en pacientes de base de datos del programa MIDE

Clasificación	IMC (kg/m ²)	Número de pacientes	Edades	Número de pacientes
Normal	(18.5-24.9)	90 (27.5%)	60-70	228 (69.1%)
Sobrepeso	(25-29.9)	135 (41.3%)	71-80	93 (28.2%)
Obesidad I	(30-34.9)	72 (22.1%)	81-90	8 (2.4%)
Obesidad II	(35-39.9)	20 (6.1%)	≥91	1 (0.3%)
Obesidad III	(≥40)	10 (3.0%)		

La Figura 3 nos muestra los porcentajes de pacientes correspondientes a los años de tratamiento, donde el grupo que mayor porcentaje representa es de 6-10 años de tratamiento que corresponde a un 33%.

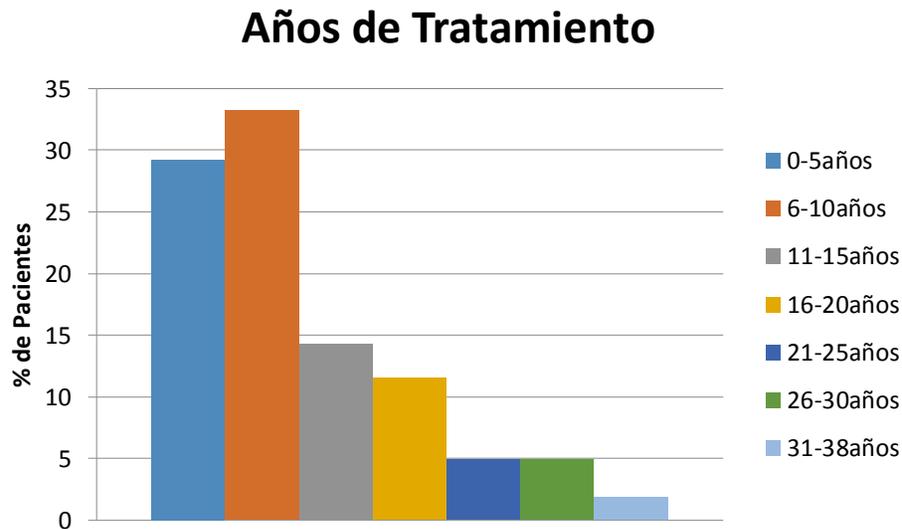


Figura 3. Porcentaje de pacientes en rango de años de tratamiento.

Las características de los pacientes que se desarrolló en a la pregunta PICO se muestran en la Tabla 6 donde los comparadores orales seleccionados fueron en monoterapia: Metformina, Acarbosa, Glibenclamida y Pioglitazona; tratamiento combinado fue: Metformina + Acarbosa, Metformina + Glibenclamida, Metformina + Pioglitazona y Metformina + Sitagliptina. Utilizando como efecto comparador los niveles de %HbA1c considerando el valor de ≤ 7 como controlado.

Tabla 6. Pregunta PICO

P	Pacientes Mexicanos, de ambos sexos, diagnosticados con Diabetes Mellitus Tipo 2, ≥ 60 años, con Tratamiento de hipoglucemiantes orales, seguimiento por 1 año y que pertenezcan al Programa MIDE
----------	--

FACULTAD DE FARMACIA

I	Tratamiento en monoterapia y terapia combinada, cuenten con 5 mediciones de HbA1c y como Medida de Objetivo el control de HbA1c ≤ 7 .	
C	Tratamientos Orales en Monoterapia que tiene diferente tipo de mecanismo de acción.	Tratamientos Orales de 2da línea que tiene diferente tipo de mecanismo de acción.
	Metformina	Metformina + Inhibidor de α -glucosidasa (ACARBOSA)
	Acarbosa	Metformina + Sulfonilurea (GLIBENCLAMIDA)
	Glibenclamida	Metformina + Tiazolidinedionas (PIOGLITAZONA)
	Pioglitazona	Metformina + IDPP IV (SITAGLIPTINA)
O	Niveles de %HbA1c ≤ 7 asociados al Control de la enfermedad	

P: Características de los pacientes, I: intervención a evaluar, C: comparadores, O; Outcome, (el efecto del comparador).

La acuerdo distribución de los pacientes se muestra en la Figura 4 que nos indica que del 100% de los pacientes (n=330), el 71.51% cumplieron con los criterios de la pregunta PICO de los cuales el 75.85% fueron para monoterapia y el 24.15% para terapia combinada

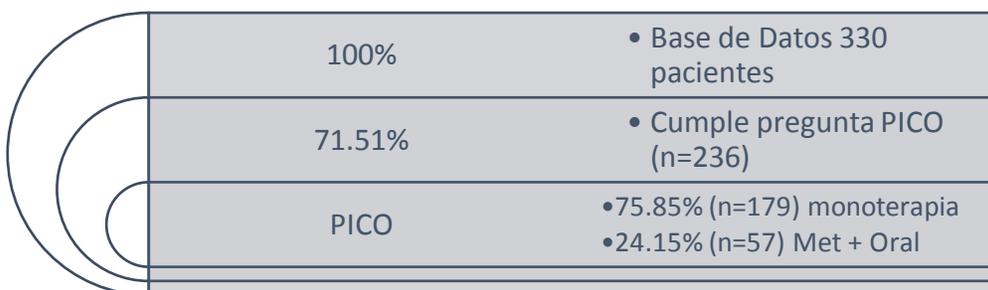
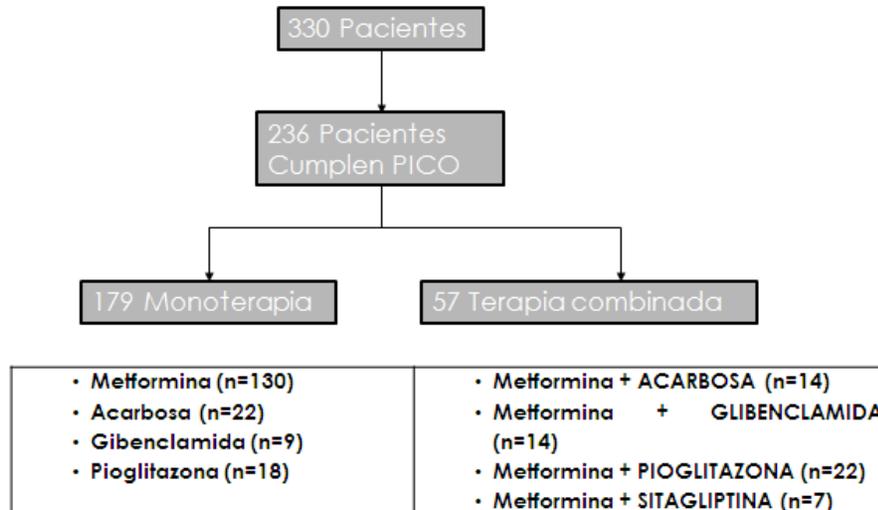


Figura 4. Porcentajes de pacientes en base de datos del programa MIDE

FACULTAD DE FARMACIA

El siguiente diagrama demuestra el número de pacientes que corresponden a cada tratamiento, donde el grupo comparador en monoterapia “Metformina” fue el más grande con 130 pacientes, y para terapia combinada, “Metformina + Pioglitazona” con 22 pacientes.



Determinación de efectividad:

La efectividad de los tratamientos se evaluó a través de los niveles de %HbA1c ≤ 7 , considerando 5 mediciones de %HbA1c de cada paciente en un período de un año que se muestra en las siguientes graficas representadas de acuerdo al tiempo, desde la medición basal y durante el año de seguimiento cada 3 meses. Posteriormente se observan las gráficas de IMC correspondientes a cada tratamiento y los años de tratamiento.

Metformina:

En la Figura 6 se muestran las mediciones de %HbA1c durante el periodo de estudio a los 0, 3, 6, 9 y 12 meses de seguimiento, donde cada línea representa un paciente.

La Figura 7 representa el porcentaje de IMC de los pacientes en tratamiento con metformina, donde el 42% se encontraban en el rango de sobrepeso y solo el 25% con IMC Normal.

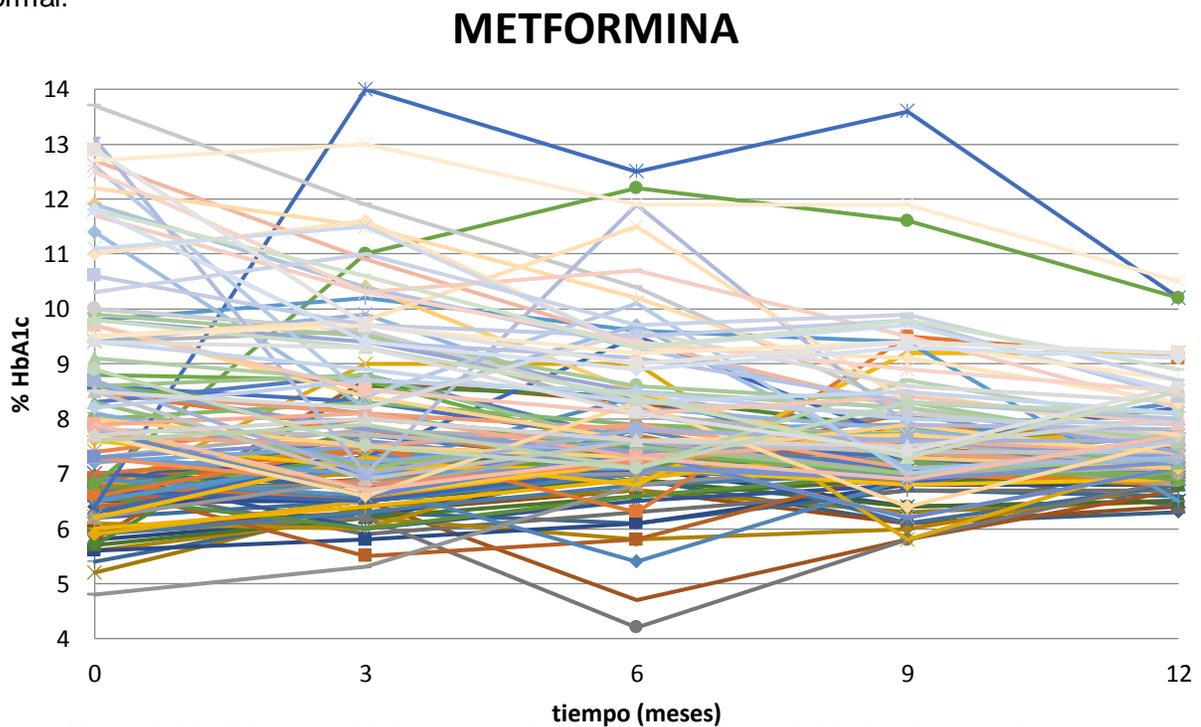


Figura 6. Medición de %HbA1c por paciente con tratamiento de Metformina, n=130.

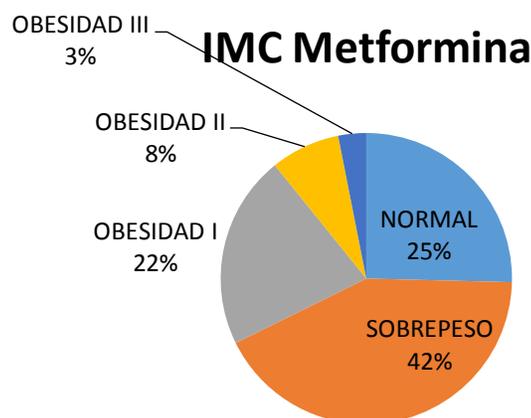


Figura 7. IMC de pacientes con tratamiento de Metformina

Acarbosa:

Con un grupo de 22 pacientes en tratamiento con acarbosa, se observó una reducción de %HbA1c promedio de 1.09 durante el periodo de estudio (Figura 8).

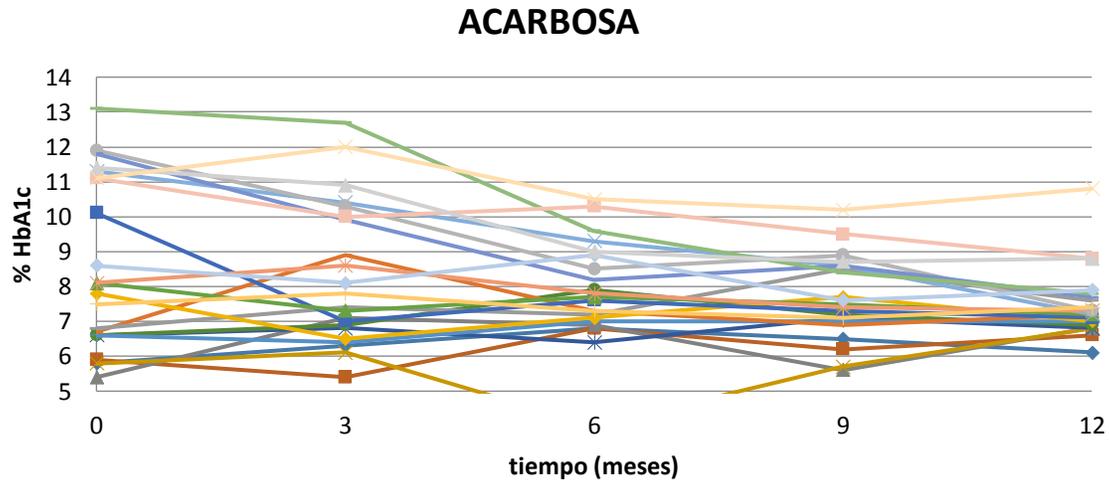


Figura 8. Mediciones de %HbA1c por paciente con tratamiento de Acarbosa (n=22)

El IMC de este comparador observamos un 36% de pacientes en el rango normal y un 36% con sobrepeso (Figura 9), sin embargo en comparación con metformina hubo un mayor porcentaje de pacientes en obesidad grado I y III.

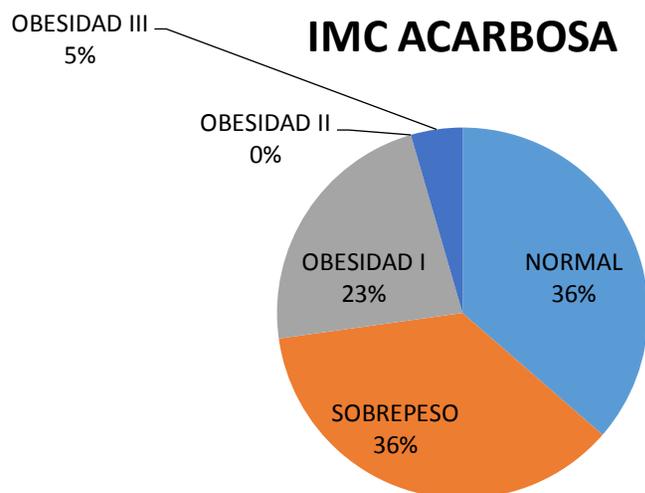


Figura 9. IMC de pacientes con tratamiento de Acarbosa

FACULTAD DE FARMACIA

Glibenclamida

El grupo correspondiente al comparador de Glibenclamida contó con 9 pacientes, observándose una reducción promedio de 0.733 de %HbA1c (Figura 10), y un IMC del 45% dentro del rango Normal, el resto de los pacientes mostraron Obesidad de grado I,II y III con un 33% y 11% cada uno (Figura 11).

GLIBENCLAMIDA

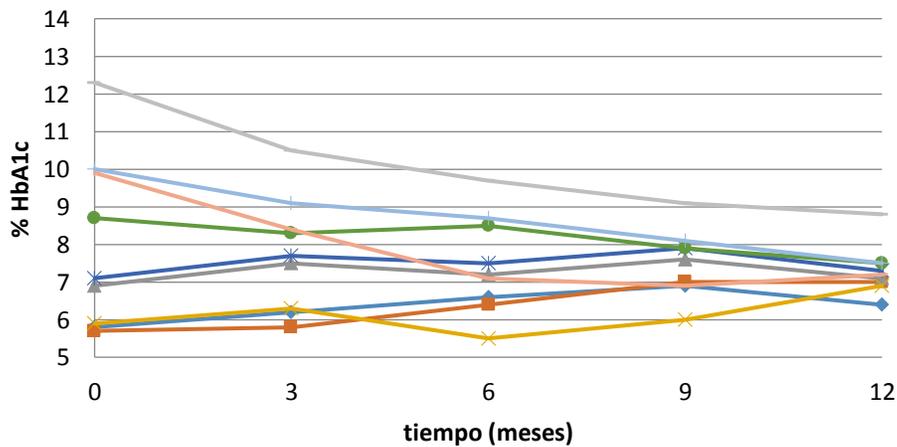


Figura 10. Mediciones de %HbA1c por paciente con tratamiento de Glibenclamida (n=9)

IMC GLIBENCLAMIDA

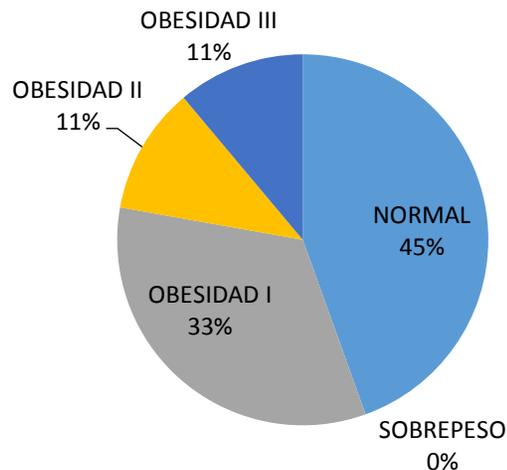


Figura 11. IMC de pacientes con tratamiento de Glibenclamida

FACULTAD DE FARMACIA

Pioglitazona

El comparador Pioglitazona representado por 18 pacientes demostró una reducción promedio de %HbA1c de 0.434, siendo el comparador con menor reducción (Figura 12). Respecto al IMC, solo el 11% de pacientes tenían un IMC normal, mientras que el 44% con Sobrepeso y 33% con Obesidad I (Figura 13).

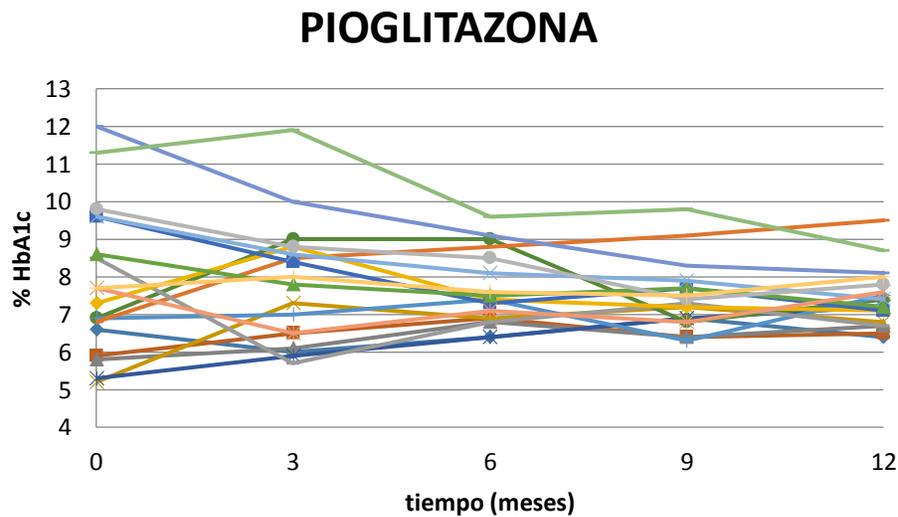


Figura 12. Mediciones de %HbA1c por paciente con tratamiento de Pioglitazona (n=18)

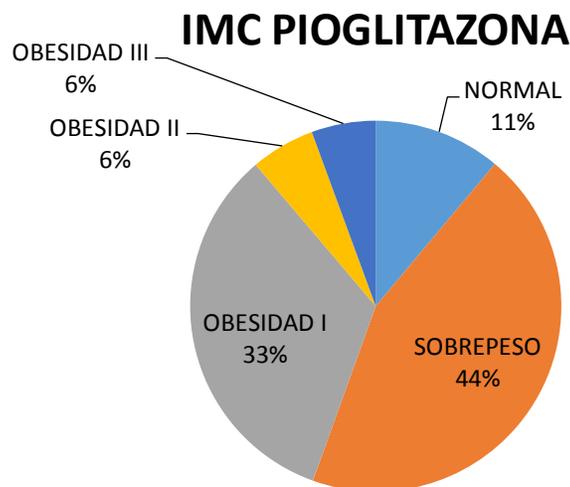


Figura 13. IMC de pacientes con tratamiento de Pioglitazona

FACULTAD DE FARMACIA

La Tabla 7 muestra los porcentajes de efectividad en monoterapia, comparando el porcentaje de pacientes controlados y no controlados al inicio del estudio (Basal, mes 0), con los pacientes controlados y no controlados al mes 12.

Tabla 7. Porcentajes de efectividad en monoterapia, n=179.

		72,63%	Basal	Px Ctrl	Px No Ctrl
			Mes 0	Mes 12	Mes 12
Metformina	n=130				
		Px Ctrl	46,15%	51,67%	48,33%
		Px DesCtrl	53,85%	17,14%	82,86%
Acarbosa	n=22	12,29%			
		Px Ctrl	40,91%	77,78%	22,22%
		Px DesCtrl	59,09%	7,69%	92,31%
Glibenclamida	n=9	5,03%			
		Px Ctrl	44,44	75,00	25,00
		Px DesCtrl	55,56%	0,00%	100,00%
Pioglitazona	n=18	10,06%			
		Px Ctrl	44,44%	50,00%	50,00%
		Px DesCtrl	55,56%	10,00%	90,00%

Px Ctrl: Paciente controlado, Px No Ctrl: Paciente que no se logró controlar
Px DesCtrl: Paciente que en un estado basal se encontraba descontrolado.

Efectividad en terapia combinada

Metformina + Acarbosa

Este comparador de terapia combinada demostró una reducción promedio de %HbA1c de 1.208 en un grupo de 14 pacientes (Figura 14); del cual el IMC corresponde a un 14% en rango Normal y un 86% con sobrepeso, Obesidad I y II (Figura 15).

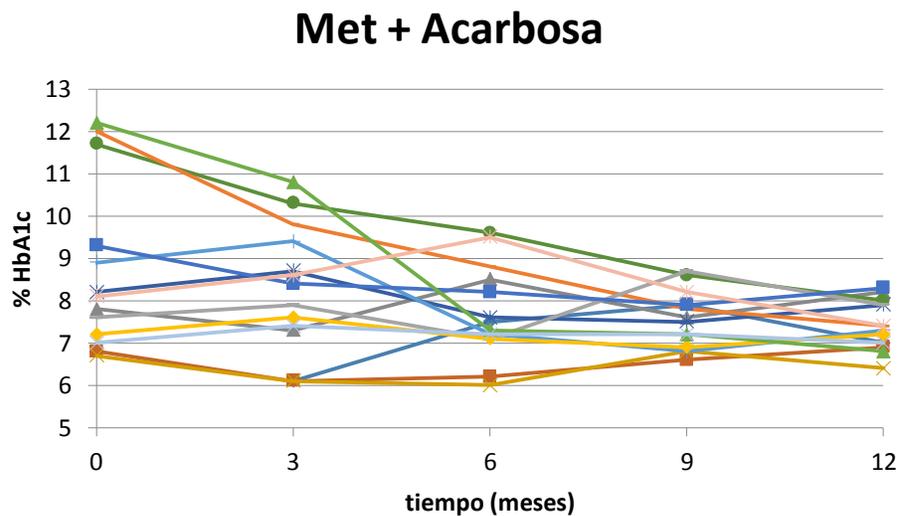


Figura 14. Mediciones de %HbA1c por paciente con tratamiento de Metformina + Acarbosa (n=14)

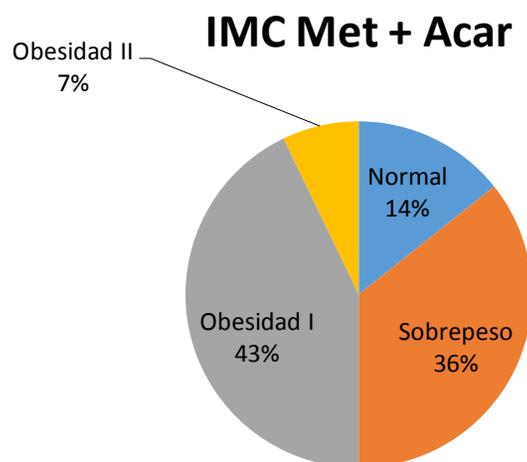


Figura 15. IMC de pacientes con tratamiento de Metformina + Acarbosa

FACULTAD DE FARMACIA

Metformina + Glibenclamida

La combinación de Metformina + Glibenclamida en un grupo de 14 pacientes, se observó una reducción de %HbA1c promedio de 0.650 (Figura 16) con un IMC con sobrepeso del 64% y solo un 22% dentro del rango Normal (Figura 17).

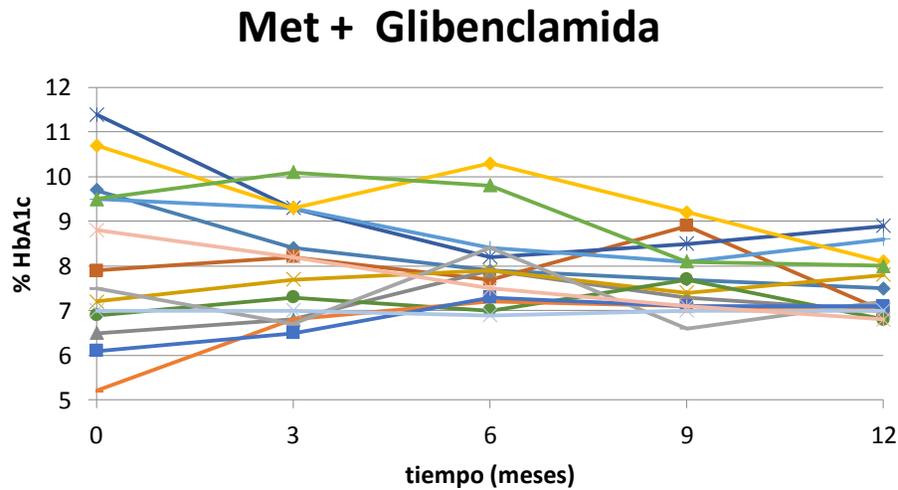


Figura 16 Mediciones de %HbA1c por paciente con tratamiento de Metformina + Glibenclamida (n=14)

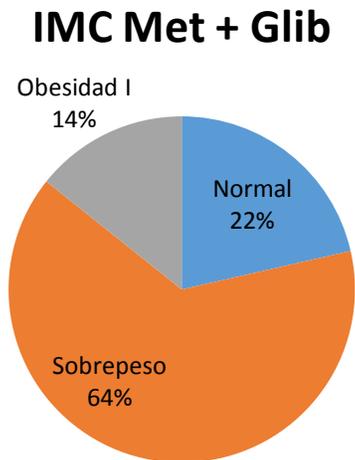


Figura 17. IMC de pacientes con tratamiento de Metformina + Glibenclamida

Metformina + Pioglitazona

El grupo de 22 pacientes que se mantenían en tratamiento de Metformina + Glibenclamida tuvieron una reducción promedio de %HbA1c del 0.541 (Figura 18), con un 18% de pacientes con IMC normal y el 45% de los pacientes con sobrepeso (Figura 19).

Met + Pioglitazona

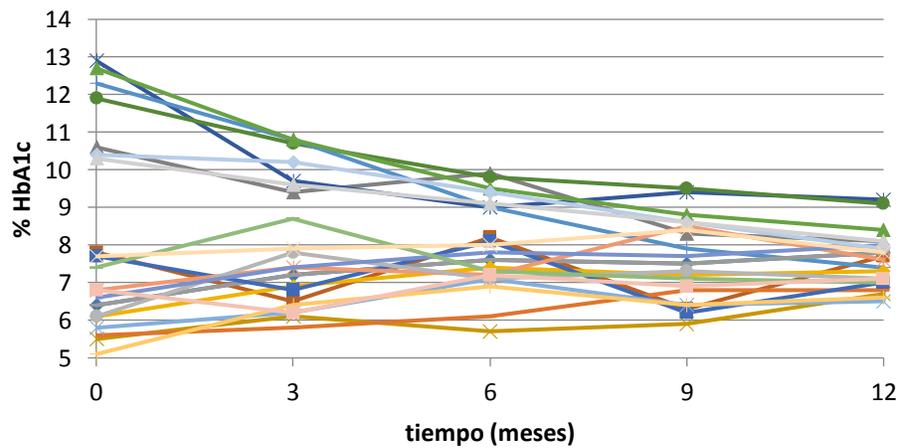


Figura 18. Mediciones de %HbA1c por paciente con tratamiento de Metformina + Pioglitazona (n=22)

IMC Met + Piog

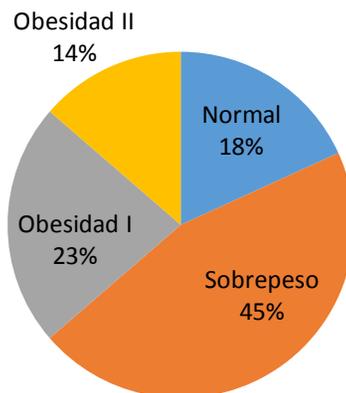


Figura 19 IMC de pacientes con tratamiento de Metformina + Pioglitazona

Metformina + Sitagliptina

En el tratamiento de Metformina + Sitagliptina se identificó una reducción promedio de %HbA1c del 0.571 (Figura 20) en un grupo de 7 pacientes, de los cuales el 28% tenían un IMC Normal, un 29% de Sobrepeso y otro 29% con Obesidad I (Figura 21).

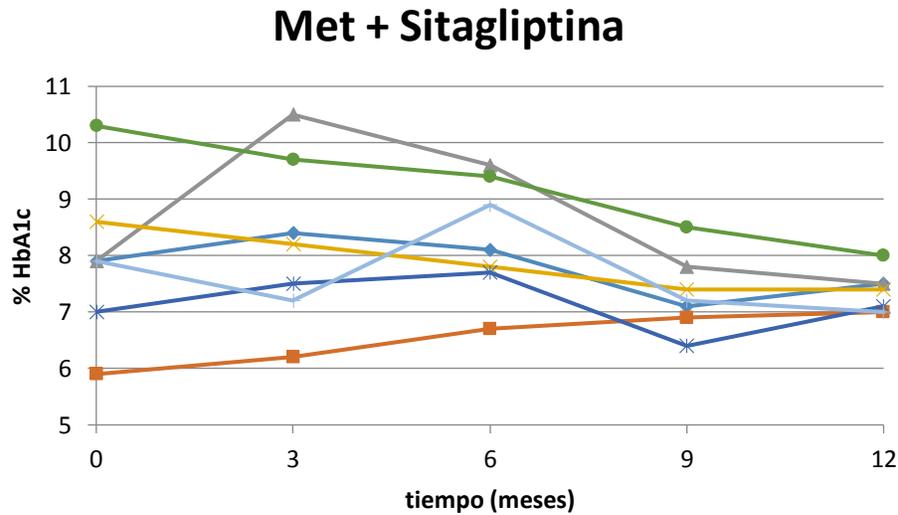


Figura 20. Mediciones de %HbA1c por paciente con tratamiento de Sitagliptina (n=7)

IMC Met + Sita

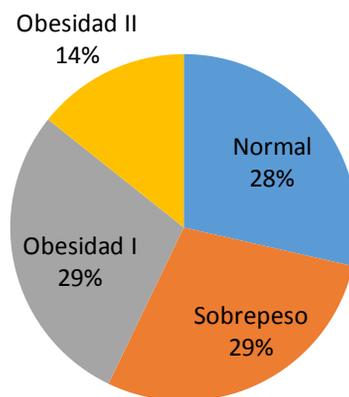


Figura 21 IMC de pacientes con tratamiento de Metformina + Sitagliptina

FACULTAD DE FARMACIA

En la tabla 9 se observan los porcentajes de los pacientes que representan a cada grupo comparador de terapia combinada donde el tratamiento de Metformina + Acarbosa controló a un 90% de pacientes que inicialmente se encontraban descontrolados.

Tabla 8. Porcentajes de efectividad en terapia combinada, n=57

		24,56%	Basal	Px Ctrl	Px No Ctrl
			Mes 0	Mes 12	Mes 12
Met + Acar	n=14	Px Ctrl	28,57%	100,00%	0,00%
		Px	71,43%	10,00%	90,00%
		DesCtrl			
		24,56%			
Met + Glib	n=14	Px Ctrl	35,71%	80,00%	20,00%
		Px	64,29%	22,22%	77,78%
		DesCtrl			
		38,60%			
Met + Piog	n=22	Px Ctrl	50,00%	45,45%	54,55%
		Px	50,00%	18,18%	36,36%
		DesCtrl			
		12,28%			
Met + Sitag	n=7	Px Ctrl	28,57%	50,00%	50,00%
		Px	71,43%	20,00%	80,00%
		DesCtrl			

Px Ctrl: Paciente controlado, Px No Ctrl: Paciente que no se logró controlar
Px DesCtrl: Paciente que en un estado basal se encontraba descontrolado.

Complicaciones

La figura 22 y 23 nos muestran las complicaciones que se consideraron en el estudio y porcentaje que corresponde a cada comparador de monoterapia y terapia combinada, donde la probabilidad de generar falla renal es mayor en comparación con el resto de complicaciones.

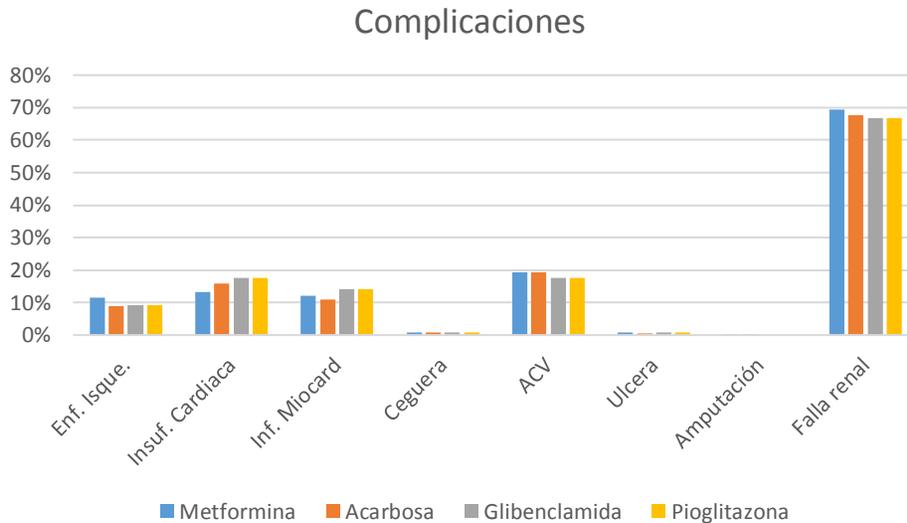
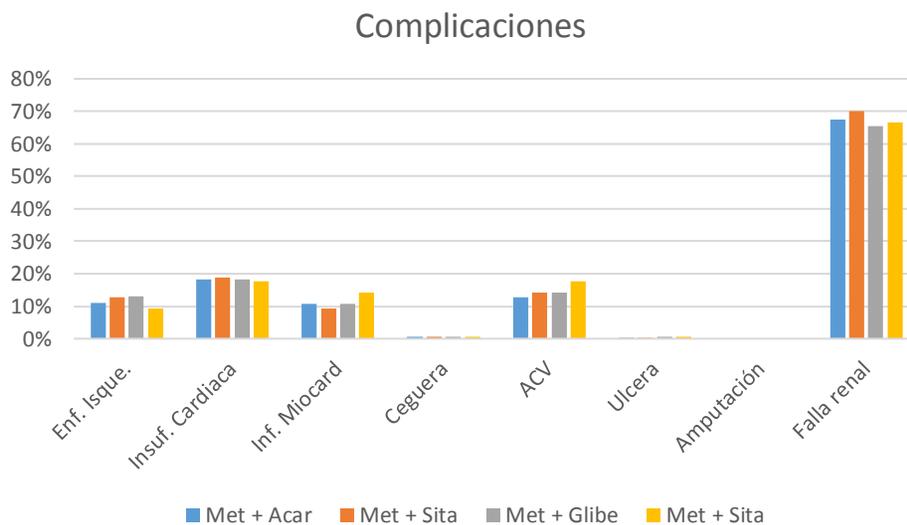


Figura 22. Porcentaje de pacientes que podrían presentar complicaciones de acuerdo al tratamiento monoterapia



Met + Acar: *Metformina + Acarbosa*; Met + Sita: *Metformina + Sitagliptina*; Met + Glib: *Metformina + Glibenclamida*; Met + Piog: *Metformina + Pioglitazona*.

Figura 23. Porcentaje de pacientes que podrían presentar complicaciones de acuerdo a la terapia combinada

FACULTAD DE FARMACIA

Costos

Costos del tratamiento en monoterapia

Matriz de costos anual de acuerdo a la recomendación de la GPC en monoterapia donde el tratamiento más costoso es el del comparador de Acarbosa y el menos costoso de Glibenclamida y para Terapia combinada, Metformina + Sitagliptina más costoso (Tabla 9).

Tabla 9 Costos del tratamiento de monoterapia durante un año.

Medicamento	Presentación	Precio Unitario	Dosis diaria recomendada	Costo por tableta	Costo diario	Costo Anual
Metformina	30 tabletas de 850 mg	\$6.58	850 mg c/12 hrs	\$0.22	\$0.44	\$160.11
Acarbosa	30 tabletas de 50 mg	\$34.60	50 mg c/8 hrs	\$1.15	\$3.46	\$1,262.90
Glibenclamida	50 tabletas de 5 mg	\$3.39	5 mg	\$0.07	\$0.07	\$24.75
Pioglitazona	7 tabletas de 15 mg	\$6.89	15 mg	\$0.98	\$0.98	\$359.26

Costos de tratamientos en terapia combinada

Tabla 10 Costos del tratamiento de terapia combinada durante un año.

Medicamentos	Presentación	Precio Unitario	Dosis diaria recomendada	Costo diario	Costo Anual	Costo anual
Metformina	30 tabletas de 850 mg	\$6.58	850 mg c/12 hrs	\$0.44	\$160.11	
Acarbosa	30 tabletas de 50 mg	\$34.60	50 mg c/8 hrs	\$3.46	\$1,262.90	\$1,423.01
Glibenclamida	50 tabletas de 5 mg	\$3.39	5 mg	\$0.07	\$24.75	\$184.86

FACULTAD DE FARMACIA

Pioglitazona	7 tabletas de 15 mg	\$6.89	15 mg	\$0.98	\$359.26	\$519.38
Sitagliptina	14 tabletas de 100 mg	\$254.53	100 mg	\$18.18	\$6,635.96	\$6,796.07

Costo tratamiento y complicaciones en monoterapia

La tabla 11 muestra los costos de los comparadores en monoterapia que se dividen en soto por tratamiento, complicaciones y evento adverso, esto mediante una simulación de un horizonte temporal de 10 años.

El tratamiento más costoso fue con Acarbosa con un valor de \$13,976.55, sin embargo el costo de complicaciones más elevado fue con el tratamiento de Pioglitazona y Glibenclamida.

Tabla 11. Costo promedio por paciente en monoterapia durante un horizonte temporal de 10 años.

	Metformina	Glibenclamida	Acarbosa	Pioglitazona
TRATAMIENTO	\$720.57	\$107.84	\$13,976.55	\$1,565.58
COMPLICACIONES	\$138,337.18	\$141,411.97	\$131,352.57	\$141,411.97
<i>Insuficiencia Cardíaca</i>	\$9,665.28	\$6,677.22	\$7,162.06	\$6,677.22
<i>Enfermedad isquémica del corazón</i>	\$15,971.43	\$23,487.23	\$20,011.87	\$23,487.23
<i>Infarto al Miocardio</i>	\$31,578.59	\$34,613.38	\$27,901.33	\$34,613.38
<i>Ceguera</i>	\$110.87	\$151.31	\$115.13	\$151.31
<i>Accidente Cerebrovascular</i>	\$15,422.06	\$11,320.90	\$11,509.08	\$11,320.90
<i>Úlcera</i>	\$833.94	\$548.51	\$270.85	\$548.51
<i>Amputación</i>	\$0.00	\$0.00	\$354.31	\$0.00
<i>Falla (Insuficiencia) Renal</i>	\$64,755.00	\$64,613.42	\$64,027.95	\$64,613.42
EVENTO ADVERSO	\$823.95	\$1,451.10	\$1,291.43	\$1,451.10



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE FARMACIA

<i>Hipoglucemia</i>	\$0.00	\$563.36	\$538.13	\$563.36
<i>Infección del Tracto Urinario</i>	\$652.34	\$666.00	\$596.41	\$666.00
<i>Infección Genital</i>	\$171.61	\$221.74	\$156.90	\$221.74
Total	\$139,881.70	\$142,970.91	\$146,620.55	\$144,428.65

FACULTAD DE FARMACIA

Costo tratamiento y complicaciones en terapia combinada

Tabla 12. Costo promedio por paciente en terapia combinada durante un horizonte temporal de 10 años.

	Met + Acar	Met + Glib	Met + Sita	Met + Piog
TRATAMIENTO	\$6,533.18	\$793.06	\$14,854.39	\$2,263.32
COMPLICACIONES	\$147,232.14	\$143,032.19	\$140,768.52	\$141,411.97
<i>Insuficiencia Cardíaca</i>	<i>\$9,776.34</i>	<i>\$11,193.08</i>	<i>\$10,157.24</i>	<i>\$6,677.22</i>
<i>Enfermedad isquémica del corazón</i>	<i>\$25,160.84</i>	<i>\$24,212.01</i>	<i>\$23,982.15</i>	<i>\$23,487.23</i>
<i>Infarto al Miocardio</i>	<i>\$30,195.04</i>	<i>\$28,300.67</i>	<i>\$25,434.33</i>	<i>\$34,613.38</i>
<i>Ceguera</i>	<i>\$47.87</i>	<i>\$65.44</i>	<i>\$84.74</i>	<i>\$151.31</i>
<i>Accidente Cerebrovascular</i>	<i>\$9,550.84</i>	<i>\$10,157.09</i>	<i>\$11,072.30</i>	<i>\$11,320.90</i>
<i>Úlcera</i>	<i>\$144.00</i>	<i>\$645.22</i>	<i>\$551.09</i>	<i>\$548.51</i>
<i>Amputación</i>	<i>\$0.00</i>	<i>\$0.00</i>	<i>\$0.00</i>	<i>\$0.00</i>
<i>Falla (Insuficiencia) Renal</i>	<i>\$72,357.23</i>	<i>\$68,458.67</i>	<i>\$69,486.67</i>	<i>\$64,613.42</i>
EVENTO ADVERSO	\$838.02	\$1,428.02	\$1,409.68	\$1,451.10
<i>Hipoglucemia</i>	<i>\$0.00</i>	<i>\$554.40</i>	<i>\$587.40</i>	<i>\$563.36</i>
<i>Infección del Tracto Urinario</i>	<i>\$663.48</i>	<i>\$655.41</i>	<i>\$651.02</i>	<i>\$666.00</i>
<i>Infección Genital</i>	<i>\$174.54</i>	<i>\$218.21</i>	<i>\$171.26</i>	<i>\$221.74</i>
TOTAL	\$154,603.34	\$145,253.27	\$157,032.59	\$145,126.39

Met + Acar: *Metformina + Acarbosa*; Met + Sita: *Metformina + Sitagliptina*; Met + Glib: *Metformina + Glibenclamida*; Met + Piog: *Metformina + Pioglitazona*.

Costo promedio de paciente en cada tratamiento

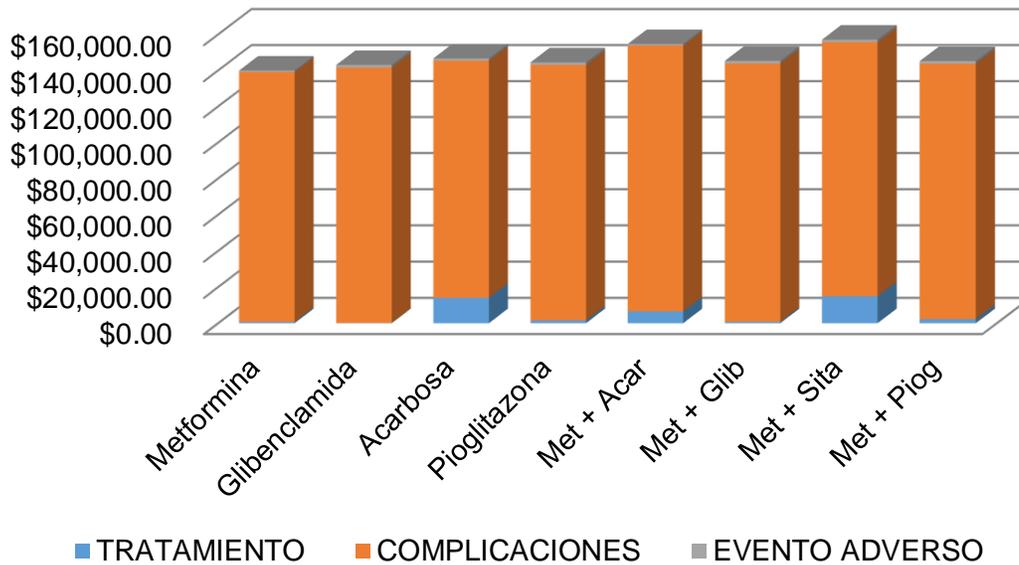


Figura 24 Distribución de costos de acuerdo a cada alternativa durante 10 años.

El costo promedio de los pacientes de los comparadores de monoterapia y terapia combinada se muestran en la figura 24, donde se divide en costo por tratamiento, por complicaciones y por evento adverso, donde se visualiza que el mayor costo que genera al sistema de salud es por las complicaciones que se general de acuerdo a la historia de la enfermedad y el descontrol de ella.

FACULTAD DE FARMACIA

Relación Costo-Efectividad

La tabla 13 representa la relación Costo-efectividad de acuerdo a los costos simulados a 10 años y la efectividad simulada representada en Años de Vidas ganados. Donde se observa que la relación menor fue por el comprador de Metformina para monoterapia y Metformina + Acarbosa como terapia combinada.

Tabla 13. Relación Costo-Efectividad de los comparadores.

Comparador	Costo	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	C/E	CI/EI
Acarbosa	\$146,620.55		4.01		\$36,588.37	Dominada
Metformina	\$139,881.70	-\$6,738.85	4.43	0.42	\$31,592.14	Dominante -\$16,028.17
Glibenclamida	\$142,970.91		4.21		\$33,946.30	Dominada
Metformina	\$139,881.70	-\$3,089.21	4.43	0.22	\$31,592.14	Dominante -\$14,298.02
Pioglitazona	\$144,428.65		4.21		\$34,292.42	Dominada
Metformina	\$139,881.70	-\$4,546.94	4.43	0.22	\$31,592.14	Dominante -\$21,044.97
Met + Glib	\$173,615.88		4.17		\$41,611.92	Dominada
Met + Acar	\$154,603.34	-\$19,012.53	4.50	0.33	\$34,361.87	Dominante -\$58,141.00
Met + Piog	\$145,126.39		4.21		\$34,458.08	Dominada
Met + Acar	\$154,603.34	\$9,476.96	4.50	0.29	\$34,361.87	Dominante \$32,952.87
Met + Sita	\$157,032.59		4.43		\$35,477.35	Dominada
Met + Acar	\$154,603.34	-\$2,429.25	4.50	1.01649077	\$34,361.87	Dominante -\$2,389.84
Met + Acar	\$154,603.34		4.50		\$34,361.87	Dominada
Metformina	\$139,881.70	-\$14,721.64	4.43	-0.07	\$31,592.14	Dominante \$205,802.54

Met + Acar: Metformina + Acarbosa; *Met + Sita:* Metformina + Sitagliptina; *Met + Glib:* Metformina + Glibenclamida; *Met + Piog:* Metformina + Pioglitazona.

8.0 DISCUSIÓN

En el presente estudio, se realizó un análisis farmacoeconómico del tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes \geq de 60 años del programa MIDE del ISSSTE Cd. Valles S.L.P. de los cuales 330 pacientes registrados durante el período de estudio se identificó que el 46.06% de los pacientes corresponde a hombres y el 53.94% a mujeres, estos datos son similares a los reportado por Figueroa-Suárez (2014), la población de este estudio corresponden al programa de control de Diabéticos DiabetIMSS en una Unidad de Medicina Familiar 52 del IMSS del Estado de México (María Eugenia Figueroa-Suárez, 2014). a pesar de que las tasas de DMT2 reportadas son superiores en mujeres que en hombres, las desigualdades de género no están suficientemente explicadas en los artículos en los que muestran una diferencia significativa por sexo (María Sandín, 2011). Respecto al estado civil de los pacientes se encontró que 74.24% se encontraban casados 18.20% divorciados y el 1.81% viudos, se ha reportado que el ser viudo puede afectar la percepción de calidad de vida durante la enfermedad (José G. Salazar-Estradal, 2009). Con respecto a la edad, la población de estudio se encontraba entre los 60-70 años (69.1%), este dato concuerda con la edad de la población de un estudio realizado en el 2016 que reportó que la prevalencia se incrementó exclusivamente en los adultos de 60 años y más con un valor del 13.2% en relación a la prevalencia del 2012 (2012 prevalencia de. 9.4%) (Rosalba Rojas-Martínez, 2018).

EL IMC de los pacientes indica que más del 72% tiene sobrepeso y obesidad, lo que concuerda con lo que reporta INCyTU de que el 75% de las personas que viven con diabetes, no tienen un buen control metabólico de su padecimiento, siendo esto el reflejo de la obesidad, el sedentarismo y los hábitos alimenticios inadecuados, lo que genera una glucemia elevada y descontrolada (Ma. del Carmen Ruvalcaba Dalangel, 2003).

Los años de tratamiento de la DMT2 nos refleja el tiempo que los pacientes han vivido con la enfermedad, las posibles consecuencias de esta ya reflejadas en complicaciones y las próximas a aparecer. Más del 30% de los pacientes de la población de estudio, se encontraban entre 6-10 años de tratamiento, coincidiendo con la mediana del tiempo de

evolución que se reporta en ENSANUT MC 2016 con un promedio de 10 años (Rosalba Rojas-Martínez, 2018).

De los pacientes que cumplían los criterios de selección, el 75.85% tenían monoterapia y el 24.15% terapia combinada con hipoglicemiantes; en monoterapia la Metformina fue la más prescrita (130 pacientes), esto coincide con las GPC donde es considerada como primera línea de tratamiento, adicional a que la edad avanzada no es contraindicación para su empleo (Salud S. d., 2013). Respecto a las combinaciones la GPC recomienda como segunda línea de tratamiento, se encontraron las siguientes alternativas, metformina con algún otro hipoglicemiante oral (Metformina + Acarbosa y Metformina + Glibenclamida en 14 pacientes respectivamente, Metformina + Pioglitazona en 22 y Metformina + Sitagliptina en 7).

La efectividad evaluada del tratamiento de Metformina posterior al año de seguimiento observamos una reducción de 6-9 %HbA1c (con excepción de dos pacientes), esto nos puede indicar que el tratamiento fue efectivo con la mayoría de los pacientes, y a pesar de no llegar a la medida control (≤ 7 %HbA1c), hubo una reducción promedio de 0.58% HbA1c un poco menor que la reportada por la GPC del adulto vulnerable (1-2%).

Los pacientes tratados con Acarbosa, demostraron una reducción promedio de 1.09% de HbA1c, a pesar de que no es recomendable por la GPC debido a sus efectos adversos gastrointestinales fue el tratamiento con mayor reducción en monoterapia y por lo tanto, mayor control en los pacientes.

En el grupo de Glibenclamida, los pacientes presentaron una reducción de 0.73 %HbA1c y un IMC Normal del 45%, el mayor porcentaje en este parámetro en comparación con el resto de las alternativas a evaluar, esto podría asociarse a la relación del régimen alimenticio y la actividad física con el IMC, siendo un factor importante en el control de hiperglucemia, sin embargo no existen datos que puedan confirmar este supuesto.

Como ya se mencionó, metformina es el tratamiento de primera línea de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica (Salud S. d., 2013), sin embargo, en los resultados se identificaron otros tratamientos que mantuvieron controlados a los pacientes desde un estado inicial, no obstante fue el tratamiento que logro cambiar a estado controlado (≤ 7 %HbA1c) a pacientes

FACULTAD DE FARMACIA

que se encontraban en descontrol con un 17.4%. Para el caso de Acarbosa, es el tratamiento que mantuvo controlados a un mayor número de pacientes desde un estado inicial (77.78%). Glibenclamida es el segundo tratamiento que mantuvo controlados a los pacientes con un 75%, a pesar de no estar recomendado como monoterapia, ya que puede presentarse riesgo de hipoglucemia (Salud S. d., 2013).

En terapia combinada, Metformina + Acarbosa fue el tratamiento que mantuvo a todos los pacientes controlados a pesar de que el 86% tenían un de IMC por arriba de lo normal, esto era de esperarse ya que de manera individual ambos tratamientos presentaron una reducción importante y al combinarse pudo generar un aumento en la efectividad ya que la reducción fue de 1.208 %HbA1c.

Complicaciones

De acuerdo a las reducciones de %HbA1c en cada alternativa, las variables obtenidas de la base de datos y de la literatura, la simulación a 10 años presentó que de las complicaciones consideradas, la falla renal fue una de las que más afectó a los pacientes con un promedio de 65% sin importar el esquema de tratamiento en monoterapia, seguido del accidente cerebro vascular con promedio del 28% y de insuficiencia cardiaca con un 16%. Las complicaciones con menor porcentaje fueron la ceguera, la ulcera y la amputación.

COSTOS

Los costos determinados fueron los costos directos simulados que genera el servicio de salud al brindar atención a un paciente con DMT2, que incluye el tratamiento, consultas y las complicaciones.

El tratamiento de menor costo fue Glibenclamida con un costo anual de \$24.72 solo para medicamentos, y el tratamiento de mayor costo fue la Acarbosa con un costo anual del \$1, 262.90 por paciente, esto se debe a que el costo unitario de cada presentación de medicamento fue de \$3.39 y \$34.60 respectivamente. Cabe mencionar que el costo se presentó bajo el supuesto de que los pacientes acudían periódicamente por su medicamento para el control de la enfermedad y mantenían una posología de acuerdo a la GPC.

La terapia combinada con menor costo fue de Glibenclamida + Metformina con un total de \$184.86 por paciente, esto se debe a que como se mencionó anteriormente la glibenclamida fue el medicamento de menor costo. A diferencia del costo mayor en terapia combinada para el tratamiento con Sitagliptina + Metformina, ya que el primero tiene un costo individual por presentación de \$254.53, dando un total de \$6, 796.07 de costo anual por paciente.

En un paciente con DMT2, el mayor costo que se genera está asociado a las complicaciones que se pueden desarrollar según la historia natural de la enfermedad y a las características de los pacientes, con un gasto promedio de \$146,989.67 por paciente al año, sin embargo, se observa un aumento al comparar con el análisis de microcosteo en México durante el año 2002-2004, que reporta un costo promedio anual en paciente con complicaciones de US \$3, 550.1 (1 US = 11.153 pesos mexicanos) que equivale a \$39,596.39 pesos (Bolaños & Shigematsu, 2010).

La complicación más costosa es la falla renal, ya que es la que tiene la mayor probabilidad de desarrollar un paciente con DMT2 que no se encuentra controlado, seguido de un infarto al miocardio y enfermedad isquémica del corazón de acuerdo al modelo UKPDS, esto concuerda con el costo de atención médica de las principales complicaciones de la DMT2 que representan el mayor porcentaje (87%) de los costos directos de acuerdo a un estudio realizado durante el 2013 (Lloréns, 2013).

En la relación costo-efectividad por tratamiento, en monoterapia y terapia combinada, se comparan las alternativas de tratamiento de acuerdo al costo total promedio por paciente y la efectividad presentada en AVG, para monoterapia se comparó Metformina ya que es el tratamiento que recomienda la GPC con el resto de tratamientos, observando que fue la alternativa dominante sobre las demás, es decir que tiene la mejor relación costo-efectividad que la del resto de los comparadores, con un valor de \$31,592.14 y \$34,361.87 para la combinación de Metformina + Acarbosa esto coincidiendo con un estudio realizado que reporta una mejor relación coste-efectividad se presenta en el esquema de Metformina en Unidades de Medicina Familiar del IMSS (Enrique Villareal Ríos, 2012).



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA



9.0 CONCLUSIONES

- El tratamiento en monoterapia más efectivo fue con Acarbosa, manteniendo en control glucémico en un 77.78 % de los pacientes que la recibían, mientras que para el caso de terapia combinada fue Metformina + Acarbosa ya que mantuvo en control al 100% de los pacientes.
- El tratamiento en monoterapia más costoso fue con Pioglitazona, con un costo de \$4042.27 para un paciente controlado y \$8715.27 para un paciente no controlado. Sin embargo, en terapia combinada, el tratamiento con Metformina + Sitagliptina supero cualquier alternativa con \$7040.93 y \$11713.93 para paciente controlado y no controlado respectivamente. Cabe mencionar que los costos fueron calculados por paciente y año.
- Las complicaciones que tienen mayor posibilidad de desarrollar los pacientes con DMT2, y generar un alto costo al sistema de salud son la falla renal con un 65%, un accidente cerebro vascular con un promedio del 28% y la insuficiencia cardiaca con un 16%.
- Considerando los resultados y que un PIB per cápita mexicano equivale a \$157,557.13 (Fondo Monetario Internacional, 2016), con un horizonte temporal de 10 años, es posible concluir que todos los tratamientos son una estrategia costo-efectiva, sin embargo, en un horizonte temporal de 10 años, se confirma que Metformina es la mejor estrategia para monoterapia y Metformina + acarbosa para terapia combinada.



Limitaciones del estudio

El modelo realizado presenta algunas limitaciones, por ejemplo las siguientes

- No contar con información sobre la adherencia al tratamiento farmacológico.
- No hay información sobre dieta y actividad física recomendable.
- Utilización de ecuaciones de riesgo calculadas de una población británica, que pudiera no tener los mismos desenlaces que con una población mexicana,
- Extrapolación de desenlaces clínicos en pacientes mexicanos (con UKPDS)
- Uso de variables de entrada de 2006 (ENSANUT 2012),

Bibliografía

- AACE/ACE. (2015). American Association of Clinical Endocrinologist-American College of Endocrinology-Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2015. *American Association of Clinical Endocrinologist-America*.
- Abdul-Ghani, M. A. (2011). Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment fo type 2 diabetes. *Endocr Rev*, 32, 515-531.
- American Diabetes Association. (2016). Standards of medical care in diabetes - 2016. *ADA. Diabetes Care*, 39.
- Amiel, S. B. (2002). Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFN). *BJM*.
- Armando, A. (Junio 2011). Costos de la diabetes en América Latina. *Value Health*, Vol 14.
- Bantle, J. W.-R. (2008). Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A *position statement of the American Diabetes Association*, 61-78.
- Baron, A. D. (1987). Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. *Diabetes*, 36, 274-283.
- Bobadilla Fernández J., L. d. (2006.). Análisis coste-efectividad del uso de atorvastatina en pacientes diabéticos de tipo 2. *Anales de Medicina Interna*.
- Boulé, N. H. (2001). Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes Mellitus. *American Medical Association*, 1218-27.
- Briggs AH, C. K. (2006). *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford: Oxford University Press.
- C. Castell Abat, G. L. (1999). El estudio prospectivo inglés sobre diabtes (UKPDS). *Elsevier, Endocrinología y Nutrición*.
- CENETEC. (2013). Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 en adultos en el primer nivel de atención. *México: Secretaría de Salud*.

- CENETEC. (2014). *Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención*.
- CENETEC. (2014). *Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. Evidencias y Recomendaciones. México: Secretaría de Salud*.
- Clarke, P., Gray, A., Briggs, A., Farmer, A., Fenn, P., Stevens, R., & otros. (2004). A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia*, 47(10):1747-59.
- Colberg, S. S. (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*, 33(12):e147.
- Collazo Herrera Manuel, F. D. (2000). Farmacoeconomía. Evaluación de la eficiencia en los tratamientos. *Rev Cubana Farm*.
- Consejo de Salubridad General. (2016). *Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México*. México: Dirección General Adjunta de Priorización.
- DeFronzo, R. A.-G. (2013). Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 36 (Supp2).
- DeFronzo, R. A.-G. (2013). Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 36(Supp2), S127-138. *Diabetes Care*, 36(Supp2), S127-138.
- Diabetes, A. L. (2013). Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. *Latinoamerica: Asociación Latinoamericana de Diabetes*.
- Diabetes., A. L. (2013). Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. *Latinoamerica: Asociación Latinoamericana de Diabetes*.
- Díaz, I. S. (2011). *Introducción al Programa de Manejo Integral por Etapas (MIDE)*.

- Goldhaber, J. G. (2003). Randomized Controlled Community- Based Nutrition and Exercise Intervention Improves Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients in Rural Costa Rica. *Clinical care/Education/Nutrition*, 24-9.
- Granada, Á. S. (2016). Otras evaluaciones farmaeconómicas. Análisis coste/utilidad, coste/beneficio y minimización de costes. *Ámbito Farmacéutico, Farmaeconomía*, 1-3.
- Groop, L. C. (1989). Glucose and free fatty acid metabolims in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest*, 205-214.
- Hayes AJ, L. J. (2013). UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of pacientes with type 2 diabtes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*, 56(9): 1925-33.
- ISSSTE. (2014). *Programa de manejo integral por etapas MIDE*. Lineamientos.
- Matsuda, M. D. (2002). Glucagon dose-response curve for hepatic glucose production andglucose disposal in type 2 diabetic patients and normal individuals. *Metabolism*, 51, 1111-1119.
- Matsuda, M. L. (1999). Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans. *Diabetes*, 48, 1801-1806.
- Morgensen, C. E. (1971). Maximum tubular reabsroton capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *J Clin Lab Invest*, 28, 101-109.
- Nathan, M. (2002). Initial Managment of Glycemia in Type 2 Diabetes Mellitus . *The New England Journal of Medicine*, 1432-1439 .
- Nauck, M. A. (2011). Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia*, 54, 10-18.
- NCCCC, N. C. (2008). Type 2 Diabetes: National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care (Update). *London: Royal Collage of Physicians*.

- NOM-015-SSA2-2010, N. O. (2010). *NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.*
- Obici, S. F. (2001). Central melanocortin receptors regulate insulin action. *J Clin Invest*, 108, 1079-1085.
- Obici, S. F. (2002). Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nat Neurosci*, 5, 566-572.
- Palmer AJ, C. P. (2013). Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fifth Mount Hood challenge meeting. *Value in Health*, 16(4), 670-685.
- Paromita King, I. P. (1999). The UK Prospective Diabetes Study /UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol*, 634-648.
- Ríos, E. V. (2012). Coste-efectividad del uso de esquemas de tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. *scielo*, 1-8.
- Salud Publica, d. (2010). *ENSANUT 2006. (52) suppl 1:S19-S26 INEGI/SINAIS: ENSANUT.*
- Salud, C. N. (2016). Catálogo Universal de Servicios de Salud CAUSES 2016.
- Salud, S. d. (2013). *GPC Diagnóstico y Tratamiento de Diabetes Mellitus en el Adulto Mayor Vulnerable*. México.
- Secretaria de Salud, S. d. (2012). *Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de la Diabetes Mellitus tipo 2*. Secretaria de Salud, Subsecretaria de Prevención y Promoción de la Salud, 2012.
- The Mount Hood 4 Modelling Group. (2007). Computer Modeling of Diabetes and Its Complications: A report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care*, 30, 1638–1646.
- Welschen, L. B. (2005). Self-Monitoring of Blood Glucose in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Using Insulin. *A systematic Review*, 1510-7.
- Zarate, V. (2010). Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. *Rev Med Chile*, 93-97.

Ziegler, R. H. (2010). Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pedriatic Diabetes*, 11-7.

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Gonzala Eleonor Martínez Gómez

Título de la tesis: Análisis farmacoeconómico del tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes \geq de 60 años del programa MIDE del ISSSTE Cd. Valles S.L.P.

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dra. Natividad Sara Concepción García Jiménez

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (Solo en caso de rechazo):



Dra. Natividad Sara Concepción García
Jiménez

29 de mayo del 2019

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Gonzala Eleonor Martínez Gómez

Título de la tesis: Análisis farmacoeconómico del tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes \geq de 60 años del programa MIDE del ISSSTE Cd. Valles S.L.P.

Grado a obtener:

- Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Cairo David Toledano Jaimes

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

- Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (Solo en caso de rechazo):



Dr. Cairo David Toledano Jaimes

29 de mayo del 2019

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Gonzala Eleonor Martínez Gómez

Título de la tesis: Análisis farmacoeconómico del tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes \geq de 60 años del programa MIDE del ISSSTE Cd. Valles S.L.P.

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Christian Díaz de León Castañeda

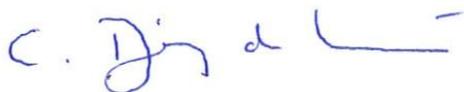
La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (Solo en caso de rechazo):



Dr. Christian Díaz de León Castañeda

29 de mayo del 2019

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Gonzala Eleonor Martínez Gómez

Título de la tesis: Análisis farmacoeconómico del tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes \geq de 60 años del programa MIDE del ISSSTE Cd. Valles S.L.P.

Grado a obtener:

- Maestría en Farmacia
 Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: M en B. Katia Jiménez Sánchez

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

- Si se aprueba tal como se presenta
 Se rechaza

Observaciones (Solo en caso de rechazo):


M en B. Katia Esmeralda Jiménez
Sánchez

29 de mayo del 2019

**VOTO APROBATORIO
PROGRAMA DE POSGRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA DE LA UAEM**

Nombre del alumno: Gonzala Eleonor Martínez Gómez

Título de la tesis: Análisis farmacoeconómico del tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes \geq de 60 años del programa MIDE del ISSSTE Cd. Valles S.L.P.

Grado a obtener:

Maestría en Farmacia

Doctorado en Farmacia

Miembro del jurado: Dr. Jaime Héctor Gómez Zamudio

La tesis fue leída y se le hicieron las observaciones pertinentes, de tal forma que mi decisión es:

La tesis:

Si se aprueba tal como se presenta

Se rechaza

Observaciones (Solo en caso de rechazo):



Dr. Jaime Héctor Gómez Zamudio

29 de mayo del 2019