

**UNIVERSIDAD DE SÃO PAULO
FACULTAD DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL
PROGRAMA DE POS-GRADUACIÓN EN SALUD PÚBLICA**

GIOVANNI ROJAS VELASCO

Análisis farmacoeconómico de sitagliptina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en un hospital de segundo nivel de Quito – Ecuador

Ribeirão Preto

2020

GIOVANNI ROJAS VELASCO

Análisis farmacoeconómico de sitagliptina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en un hospital de segundo nivel de Quito – Ecuador

Versión Original

Tesis presentada al Departamento de Medicina Social de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo para la obtención del título de Doctor en Ciencias.

Área de Concentración: Salud Pública.

Línea de Investigación: Políticas, planificación y gestión de servicios de salud.

Orientador: Prof. Dr. Altacílio Aparecido Nunes

Ribeirão Preto

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Rojas, Giovanni

Análise farmacoeconómica de sitagliptina para o tratamento da diabestes mellitus tipo 2 em um hospital de segundo nível de Quito-Ecuador. Ribeirão Preto, 2020.

120 p.

Tese de Doutorado Direto, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde Pública.

Orientador: Nunes, Altacílio A.

1. Farmacoeconomia 2. Sitagliptina 3. Custo-efetividade
4. Qualidade de vida

Versão Original

Ficha Catalográfica

Rojas, Giovanni

Análisis farmacoeconómico de sitagliptina para el tratamiento de la diabestes mellitus tipo 2 en un hospital de segundo nivel de Quito-Ecuador. Ribeirão Preto, 2020.

120 p.

Tesis de Doutorado Direto, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde Pública.

Orientador: Nunes, Altacílio.

1. Farmacoeconomia 2. Sitagliptina 3. Custo-efetividade
4. Qualidade de vida

Versão Original

Rojas, Giovanni. Análisis farmacoeconómico de sitagliptina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en un hospital de segundo nivel de Quito – Ecuador [doctorado]. Ribeirão Preto: Universidad de São Paulo, Facultad de Medicina; 2020.

Tesis presentada al Departamento de Medicina Social de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo para la obtención del título de Doctor en Ciencias.

Área de Concentración: Salud Pública.

Aprobado el:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. Altacílio Aparecido Nunes Instituição: FMRP - USP

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATORIA

Gabriela, mi compañera de vida. Hemos estado juntos en los momentos más luminosos y oscuros de nuestras vidas. Y aunque nuestros planes casi nunca salen como los imaginamos, hemos logrado esta meta juntos. Esta investigación es para y por ti.

Daniel Emiliano, mi querubín. Partiste a la eternidad durante este tiempo. Tu recuerdo siempre será mi fuerza para seguir. Seguro nos encontraremos en la eternidad. Cumplí mi promesa al terminar este trabajo. Esta tesis fue y es por ti.

Miguel Nicolás, mi “flashlight”. Tus risas, locuras y juegos me recuerdan lo hermoso que es ser niño, y con esa ilusión y alegría de vivir continúe este camino que culmina con este trabajo. Esta tesis también es para ti.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por permitirme estar en el lugar correcto y el momento adecuado, para tomar esta oportunidad de formación y volverla realidad.

A mi esposa Gabriela, y mis hijos Daniel Emiliano† y Miguel Nicolás. Su amor, paciencia y comprensión fueron la energía que siempre me impulsó a seguir adelante hasta cumplir esta meta.

A mi papá Héctor y mi mamá Rosa; mis ejemplos de dedicación, esfuerzo, constancia, superación de la adversidad, lucha, amor por la vida y superación constante. Por ustedes soy y seré un mejor ser humano y profesional cada día de mi vida.

A los profesores Eduardo Donadi, Edson Zangiacomi Martinez, Antonio Pazin, Valdes Bollela y demás profesores del programa de doctorado en Salud Pública con quienes tuve el privilegio de formarme. Gracias por enseñarme que la sabiduría y la sencillez sí pueden ir de la mano.

A mi orientador Altacílio Aparecido Nunes; mi eterna gratitud por sus conocimientos, paciencia, confianza y aliento para avanzar en este trabajo a lo largo de los años. Fue un verdadero privilegio conocerlo y recibir sus conocimientos en este camino del doctorado, y en la investigación científica de alto nivel que apenas inicia. Es un placer y orgullo poder decirle profesor: ¡Lo logramos!

A la Universidad de São Paulo que en su Facultad de Medicina de Ribeirão Preto me brindó la oportunidad de dar este salto cuantitativo y cualitativo como persona, profesional e investigador.

Al Departamento de Medicina Social y su programa de posgraduación en Salud Pública. Es todo un honor el poder decir que formaré parte de sus graduados. Llevaré su nombre y emblema con orgullo, y buscaré dejarles siempre en lo más alto porque estarán siempre presentes en cada proyecto que participe.

A la Universidad Central del Ecuador en la figura de su Rector el Dr. Fernando Sempértegui, quien creyó en el programa de formación docente en doctorados internacionales como herramienta indispensable para el desarrollo científico y académico de la Universidad, y por ende de sus estudiantes y la sociedad. Confío devolverle con creces el esfuerzo invertido en mi formación.

A la comunidad de hermanas de Vita et Pax y a los amigos que allí conocí. Hermana Marina, Victoria y Renata; ustedes hicieron que en mis estancias presenciales en Brasil me sienta como en casa.

Finalmente, un agradecimiento a las autoridades de la Fundación Tierra Nueva y del Hospital Un Canto a la Vida por haberme abierto nuevamente las puertas de la institución para realizar este trabajo investigativo.

RESUMEN

Rojas G. **Análisis farmacoeconómico de sitagliptina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en un hospital de segundo nivel de Quito – Ecuador.** 2020. 120 f. Tesis (Doctor en Ciencias) – Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

El incremento sostenido de los casos de diabetes mellitus a nivel mundial motiva investigaciones respecto a los costos que esta patología para los sistemas sanitarios. Es necesario utilizar la mejor evidencia científica disponible para adoptar las intervenciones sanitarias más adecuadas, considerando los costos que un país pueda asumir y sostener, en consonancia con los principios de la Atención Primaria en Salud. El **objetivo general** de este estudio fue implementar un análisis farmacoeconómico de sitagliptina en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, para pacientes atendidos en la consulta externa del Hospital Un Canto a la Vida en Quito-Ecuador. **Métodos:** Se trata de una investigación doctoral en cuatro etapas. Las dos primeras consistieron en la revisión de la literatura acerca de la metodología de evaluación de tecnologías sanitarias - ETS y de las evaluaciones económicas en salud - EE; así como de la realización de una revisión sistemática sobre la costo-efectividad del uso de sitagliptina. Las tercera y cuarta etapas se realizaron en el hospital de segundo nivel Un Canto a la Vida, en donde se seleccionaron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en consulta externa, para cuantificar la calidad de vida en salud – QALY a través de un estudio transversal, utilizando el instrumento EQ-5D-5L. El análisis farmacoeconómico utilizó como modelo a un árbol de decisión, donde se incluyeron los costos directos de atención, y como desenlaces se usaron el riesgo de muerte cardiovascular y la calidad de vida, con el respectivo análisis de sensibilidad. **Resultados:** La revisión de la literatura sobre las metodologías de ETS y EE se reportó a través de un artículo científico ya publicado. La revisión sistemática concluyó que sitagliptina no sería costo-efectiva como monoterapia, y podría ser útil como terapia combinada a metformina cuando no puedan usarse sulfonilureas y en grupos específicos como los adultos mayores. Además, por el costo del medicamento recomienda realizar estudios farmacoeconómicos previo a utilizar sitagliptina. En cuanto a la calidad de vida en salud de los pacientes diabéticos, se identificó que el 28,1% de entrevistados no refirió ningún malestar en las dimensiones del instrumento EQ-5D-5L; y aplicando la metodología del Núcleo de Evaluación de Tecnologías en Salud - NATS-INC, se calculó una utilidad promedio de 0,708 QALY. En el análisis farmacoeconómico de sitagliptina como terapia combinada a metformina, se la comparó con metformina-glibenclamida, encontrándose que no fue una alternativa costo-efectiva para el Hospital, pero sí fue altamente costo-útil al comparar los datos con el Sistema Público de Salud de Ecuador. Como **conclusión** tenemos que la implementación de ETS, así como de evaluaciones farmacoeconómicas a nivel de unidades de salud, permite realizar un uso más consciente, efectivo y equitativo de los recursos en salud; sustentados en la mejor evidencia científica disponible.

Palabras clave: farmacoeconomía, sitagliptina, costo-efectividad, calidad de vida

ABSTRACT

Rojas G. **Pharmacoeconomic analysis of sitagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in a second-level of Quito – Ecuador.** 2020. 120 f. Doctoral Thesis – Faculty of Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

The sustained increase in diabetes mellitus cases worldwide motivates research regarding the costs that this pathology has for health systems. It is necessary to use the best scientific evidence available to adopt the most appropriate health interventions, considering the costs that a country can assume and sustain, in line with the principles of Primary Health Care. The **general objective** of this study was to implement a pharmacoeconomic analysis of sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus, for patients treated at the outpatient clinic of the Hospital Un Canto a la Vida in Quito-Ecuador. **Methods:** This is a four-stage doctoral investigation. The first two, consisted of a review of the literature on the methodology for health technology assessment - HTA and economic evaluations on health - EE; as well as conducting a systematic review on the cost-effectiveness of using sitagliptin. The third and fourth stages were carried out in the second level hospital Un Canto a la Vida, where patients with type 2 diabetes mellitus attended in outpatient clinics were selected to quantify their quality of life in health - QALY through a cross-sectional study, using the EQ-5D-5L instrument. The pharmacoeconomic analysis used a decision tree as a model, where the direct costs of care were included, and the risk of cardiovascular death and quality of life were used as outcomes, with the respective sensitivity analysis. **Results:** The literature review on HTA and EE methodologies was reported through a previously published scientific paper. The systematic review concluded that sitagliptin would not be cost-effective as monotherapy and could be useful as combination therapy with metformin when sulfonylureas cannot be used, and in specific groups such as older adults. Furthermore, due to the cost of the drug, it is recommended to carry out pharmacoeconomic studies prior to using sitagliptin. Regarding the quality of life in health of diabetic patients, it was identified that 28.1% of interviewees did not report any discomfort in the dimensions of the EQ-5D-5L instrument; and applying the methodology of the Health Technology Assessment Nucleus - NATS-INC, an average profit of 0.708 QALY was calculated. In the pharmacoeconomic analysis of sitagliptin as a combined therapy with metformin, it was compared with metformin-glibenclamide, finding that it was not a cost-effective alternative for the Hospital, but it was highly cost-utility when comparing the data with the Public Health System from Ecuador. In **conclusion**, we have that the implementation of HTA as well as pharmacoeconomic evaluations at the health unit level, allows for a more conscious, effective and equitable use of health resources; supported by the best scientific evidence available. This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

Key words: pharmacoeconomics, sitagliptin, cost-effectiveness, quality of life

RESUMO

Rojas G. **Análise farmacoeconômica da sitagliptina para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 em um hospital de segundo nível em Quito - Equador.** 2020. 120 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

O aumento sustentado de casos de diabetes mellitus em todo o mundo motiva a pesquisa sobre os custos que essa patologia tem para os sistemas de saúde. É necessário usar as melhores evidências científicas disponíveis para adotar as intervenções de saúde mais apropriadas, considerando os custos que um país pode assumir e sustentar, de acordo com os princípios da Atenção Primária em Saúde. O **objetivo geral** deste estudo foi implementar uma análise farmacoeconômica da sitagliptina no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, para pacientes atendidos no ambulatório do Hospital Un Canto a la Vida em Quito-Ecuador. **Métodos:** Esta é uma investigação de doutorado em quatro etapas. Os dois primeiros, consistiram em uma revisão da literatura sobre a metodologia de Avaliação de Tecnologias em Saúde - ATS e avaliações econômicas em saúde - EE; bem como a realização de uma revisão sistemática sobre a relação custo-efetividade do uso de sitagliptina. A terceira e quarta etapas foram realizadas no hospital de segundo nível Un Canto a la Vida, onde pacientes com diabetes mellitus tipo 2 atendidos em ambulatórios foram selecionados para quantificar a qualidade de vida em saúde - QALY através de um estudo transversal, usando o instrumento EQ-5D-5L. A análise farmacoeconômica utilizou como modelo uma árvore de decisão, onde foram incluídos os custos diretos do cuidado e o risco de morte cardiovascular e qualidade de vida como desfechos, com a respectiva análise de sensibilidade. **Resultados:** A revisão da literatura sobre as metodologias de ATS e EE foi relatada em artigo científico já publicado. A revisão sistemática concluiu que a sitagliptina não seria custo-efetiva como monoterapia e poderia ser útil como terapia combinada com metformina quando as sulfonilureias não puderem ser usadas e em grupos específicos, como idosos. Além disso, devido ao custo do medicamento, recomenda-se a realização de estudos farmacoeconômicos antes do uso de sitagliptina. Em relação à qualidade de vida em saúde de pacientes diabéticos, identificou-se que 28,1% dos entrevistados não relataram desconforto nas dimensões do instrumento EQ-5D-5L; e aplicando a metodologia do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde - NATS-INC, foi calculado uma utilidade promédio de 0,708 QALY. Na análise farmacoeconômica da sitagliptina como terapia combinada com metformina, ela foi comparada à metformina-glibenclamida, constatando que não era uma alternativa custo-efetiva para o Hospital, mas foi altamente custo-útil ao comparar os dados com o Sistema Público de Saúde do Equador. **Concluimos** que a implementação da ATS bem como as avaliações farmacoeconômicas em nível de unidade de saúde, permitem um uso mais consciente, eficaz e equitativo dos recursos de saúde; apoiado pelas melhores evidências científicas disponíveis. Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Palavras-chave: farmacoeconomia, sitagliptina, custo-efetividade, qualidade de vida

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

OMS	Organización Mundial de la Salud
FID	Federación Internacional de Diabetes
MSP	Ministerio de Salud Pública
IESS	Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
INFA	Instituto de la Niñez y la Familia
CONASA	Consejo Nacional de Salud
CONAMEI	Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos
CNMB	Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos
ETS	Evaluación de Tecnologías en Salud
EE	Evaluaciones Económicas en Salud
ICER	Índice de costo-efectividad incremental
ICUR	Índice de costo-utilidad incremental
AVAC	Años de vida ajustados a calidad
QALY	Quality Adjusted Life Year
HUCV	Hospital Un Canto a la Vida
SPS	Sistema Público de Salud
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con Salud
EQ-5D-5L	EuroQol instrument – five dimensions – five levels
EVA	Escala Visual Analógica
DPP-4	Dipeptidil peptidasa 4

CONTENIDO

PRESENTACIÓN	1
1. INTRODUCCIÓN.....	2
1.1. DIABETES MELLITUS: UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA	2
1.2. LOS COSTOS DE LA ATENCIÓN SANITARIA PARA PACIENTES DIABÉTICOS.	3
1.3. LA FUNDACIÓN TIERRA NUEVA Y EL HOSPITAL UN CANTO A LA VIDA.	4
1.4. LA EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS Y EVALUACIONES ECONÓMICAS EN SALUD	7
2. OBJETIVOS	9
2.1. OBJETIVO GENERAL	9
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
3. METODOLOGÍA Y RESULTADOS: ARTÍCULOS CIENTÍFICOS	10
3.1. ARTÍCULO 1.....	11
LA EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS Y EVALUACIONES ECONÓMICAS, COMO HERRAMIENTAS PARA LA TOMA DE DECISIONES EN ATENCIÓN PRIMARIA Y SALUD PÚBLICA	11
3.2. ARTÍCULO 2.....	27
EVALUACIÓN DE SITAGLIPTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE COSTO-EFECTIVIDAD.....	27
3.3. ARTÍCULO 3.....	42
CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2	42
3.4. ARTÍCULO 4.....	62
ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DE SITAGLIPTINA ASOCIADA A METFORMINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2: UN ESTUDIO DE COSTO-EFECTIVIDAD	62
4. DISCUSIÓN – TESIS DE DOCTORADO.....	86
5. CONCLUSIONES – TESIS DE DOCTORADO	92
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS – TESIS DE DOCTORADO	93
APÉNDICES	96
APÉNDICE A – FORMULARIO DATOS SOCIOECONÓMICOS	96
APÉNDICE B – FORMULARIO EQ-5D-5L.....	97
APÉNDICE C – CONSENTIMIENTO INFORMADO	99
ANEXOS	102
ANEXO A – APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA	102
ANEXO B – ARTÍCULO 1 PUBLICADO EN LA REVISTA BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE	103
ANEXO C – SUBMISIÓN DEL ARTÍCULO 2 A LA REVISTA SALUD PÚBLICA.....	104
ANEXO D – SUBMISIÓN DEL ARTÍCULO 3 A LA REVISTA VALUE IN HEALTH REGIONAL ISSUES.....	105
ANEXO E – SUBMISIÓN DEL ARTÍCULO 4 A LA REVISTA VALUE IN HEALTH	106
ÍNDICE.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

PRESENTACIÓN

Al ser médico general con formación de grado en la Universidad Central del Ecuador, he mantenido contacto con poblaciones de escasos recursos económicos en áreas urbano-marginales de la ciudad de Quito. El año de medicina rural obligatorio lo realicé en el sur de Quito, en una unidad de salud de atención primaria que tenía como área de influencia barrios del extremo sur de la ciudad caracterizados por tener población de los quintiles de ingresos económicos más bajos.

Al ingresar a la especialidad de Medicina Familiar entré en contacto con la Fundación Tierra Nueva, y pude realizar mi investigación de titulación en el recientemente inaugurado Hospital Un Canto a la Vida. Posteriormente me integré a trabajar como médico de la Fundación, sirviendo con mucha entrega a esta población. Años más tarde la relación se ha mantenido desde el punto de vista académico, como tutor de los residentes del postgrado de Medicina Familiar que rotan en dicho hospital.

Durante un tiempo colaboré en la Dirección de Inteligencia de la Salud del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, elaborando informes de evaluación de tecnologías sanitarias; naciendo aquí el interés por esta temática. En ese tiempo recibí capacitaciones en este tema, así como en evaluaciones económicas en salud y pude notar la importancia de estos análisis para la toma de decisiones en salud.

El incremento de los casos de diabetes mellitus tipo 2 a nivel nacional y mundial, como parte de la transición epidemiológica hacia una mayor prevalencia de las enfermedades crónico-degenerativas, sumada al envejecimiento de la población; marca la importancia de realizar investigaciones en este tema, pensando en la sostenibilidad de las prestaciones para brindar atención a estos pacientes.

Como docente de farmacología de la Universidad Central del Ecuador, y en el marco del convenio interinstitucional para la formación de doctorados en ciencias; pongo en consideración la presente investigación que une estos temas y estrategias más que relevantes y necesarias para cualquier sistema de salud del mundo.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Diabetes mellitus: un problema de salud pública

A nivel mundial, la Diabetes Mellitus se ha constituido en un verdadero reto para los sistemas sanitarios de los países. La prevalencia estimada de esta condición a nivel mundial es del 8,3%; siendo la región más afectada América del Norte y el Caribe (9,72%%), mientras que América Central y del Sur ocupa el cuarto lugar entre regiones con una prevalencia del 8,11% (1,2).

De acuerdo con reporte de la Federación Internacional de Diabetes (FID, o IDF en inglés), 383 millones de personas padecen diabetes (año 2014), y se estima que en el 2035 esta cifra subirá a 592 millones; con un 60% de incremento de casos en América Central y del Sur. El 80% de estas personas viven en países de ingresos medios y bajos (Ecuador se ubica en el nivel de ingresos medios), principalmente en el grupo de edad comprendido entre los 40 a 59 años. En el 2013 se pueden atribuir 5,1 millones de muertes a esta causa, es decir, cada 6 segundos fallece una persona debido a diabetes mellitus (3); ubicándose entre las primeras 20 causas de muerte prematura a nivel mundial (4).

En cuanto a la prevalencia de diabetes mellitus, Ecuador no dista de la realidad regional y mundial. Los datos de la Encuesta Nacional de Salud (5); muestran que, en la población ecuatoriana de 10 a 59 años, la prevalencia general es de 2,7% (2,8% mujeres y 2,6% en hombres); evidenciándose un incremento significativo a partir de la cuarta década de la vida (5,4% en total), llegando a duplicarse a partir de los 50 años de edad (10,3%). Los mayores valores se encuentran en la población definida como afroecuatoriana (3,11%) y mestiza-blanca u otras (2,9%); asentada en el área urbana (prevalencia 3,2% versus el 1,6% en el área rural); y perteneciente al quintil económico 4, con un 4,3% de prevalencia.

En Ecuador, la diabetes mellitus ocupa el segundo lugar dentro de las causas de mortalidad general en el año 2014 (tasa de 27,46 por 100000 habitantes). Si la clasificamos por género, la diabetes está en el primer lugar en el grupo de mujeres adultas ecuatorianas (tasa de 29,32 por 100000 habitantes), y en el tercer lugar para hombres (tasa de 25,57 por 100000 habitantes); constituyéndose en un importante problema de salud pública (6).

1.2. Los costos de la atención sanitaria para pacientes diabéticos.

El incremento sostenido de los casos de diabetes mellitus a nivel mundial, ha motivado diferentes investigaciones respecto a los costos que esta patología representa para los sistemas sanitarios. En el año 2013, la FIDestimó en al menos 548 000 millones de dólares el gasto sanitario por esta condición (el 11% del gasto total en adultos); con un costo de atención por paciente/año de US\$ 1583,31 (3). En la revisión sistemática de Till Seuring y colaboradores (2) reportan que la gran carga financiera de esta patología afecta a los países en desarrollo de ingresos medios y bajos; incrementándose progresivamente a lo largo del tiempo y de acuerdo con las complicaciones asociadas a la diabetes. El rango de los costos directos e indirectos de la atención de diabetes por año identificados por los autores, se ubicaron entre 242 a 11917 dólares/paciente año, y 45 a 16914 dólares/paciente año respectivamente.

En el año 2014 a nivel regional, estudios reportan un promedio de costos de atención/año para pacientes diabéticos de US\$ 1155,66 (1), con un valor para el Ecuador de US\$ 562,63. Otros estudios efectuados en la región, estiman el costo anual de la atención de estos pacientes en 703 dólares estadounidenses/persona, con un rango entre 24 a 882 dólares; en donde los costos indirectos pueden ser hasta 5 veces mayores que los costos directos, dependiendo del país. Esta determinación se hizo a través de la estimación del costo de los años de vida productiva perdidos por esta enfermedad (YPLL). En los costos directos, el rubro de medicamentos se ubicó en el primer lugar, seguido de los valores asociados a consultas médicas, atención de complicaciones y hospitalización (7).

Un estudio realizado en México por el Instituto de Seguridad Social del país en el año 2010 (8), identifica valores más altos a los referidos en experiencias previas (costo promedio anual de atención de US\$ 3193,80). El mayor valor se encontró en caso de pacientes con complicaciones de diabetes mellitus, versus quienes no las tuvieron (US\$ 3550,17 vs US\$ 2740,34), con los mayores costos en caso de requerirse los servicios de Cuidados Intensivos y Hospitalización. Los autores explican estos costos por la metodología empleada en el estudio (Costeo de la Enfermedad –CDE-, con enfoque de “abajo-arriba”); que permitiría estimar de mejor manera la utilización de los servicios sanitarios y sus valores económicos.

En el Ecuador, se ha visto un incremento significativo de los ingresos en algunos actores del sector sanitario. De acuerdo con investigaciones económicas realizadas en el país, las actividades de comercio por mayor de productos farmacéuticos y medicinales (2439 millones de dólares en 2013), farmacias (849 millones de dólares) e industria farmacéutica (799 millones de dólares); se ubican en los 3 primeros lugares en cuanto a ingresos. En estos incrementos, en parte ha influido el aumento significativo del presupuesto en salud de los principales actores de la Red Pública de Salud (MSP e IESS), llegando a incrementarse en 9 veces en el periodo 2001 – 2012 (9).

1.3. La Fundación Tierra Nueva y el Hospital Un Canto a la Vida.

La Fundación Tierra Nueva (10) fue creada como una respuesta concreta a las difíciles condiciones de vida que tenían los habitantes del sur de Quito; y como una alternativa para quienes por sus ingresos económicos no podían acceder a servicios de salud y educación, y que por lo tanto eran marginados y estigmatizados.

Nació jurídicamente con el nombre de Asociación Banco de la Providencia, bajo registro de la Dirección del Trabajo, Oficina General de Estadística el 22 de diciembre de 1961, mediante Acuerdo Ministerial No 3204, funcionando en la ciudad de Quito-Ecuador en la parroquia El Girón, Avenida 12 de octubre N°1400. Luego, el 27 de febrero de 1972 se modifica el Estatuto de Asociación, y pasa a llamarse Fundación Tierra Nueva, mediante acuerdo ministerial No 000859, con Decreto en el Registro Oficial No 92 del martes 22 de diciembre de 1972, bajo el Ministerio de Bienestar Social. La última reforma se realizó con el acuerdo 0425 del 6 de septiembre del 2006, publicado en el registro oficial 31 del 1 de marzo del 2007.

Es una organización no gubernamental sin fines de lucro al servicio de personas de escasos recursos económicos del Sur de Quito, con un fuerte anclaje a las organizaciones barriales y parroquias eclesiásticas del sur de la ciudad. Su fundador, el Padre José Carollo, cuando fue Vicario del Sur de Quito desarrolló una gran diversidad de obras sociales orientadas a garantizar para las familias más pobres condiciones de vida digna; y a contribuir a su bienestar físico, económico, emocional y espiritual.

La fundación tiene las siguientes misión y visión:

Misión: Basados en una profunda práctica de Fe Cristiana, brindar servicios integrales de bienestar y ofrecer programas innovadores y permanentes a los sectores vulnerables y población en general para mejorar su nivel de vida.

Visión: Es una organización de alta credibilidad y un referente válido de gestión técnica, ética gracias a la calidad de sus servicios y programas dirigidos a los sectores vulnerables de la población.

Promueve como valores una opción preferencial por los pobres, equidad, inspiración cristiana, calidad y calidez de la atención y los servicios, honradez, solidaridad, creatividad, austeridad, lealtad institucional, respeto y alegría.

En este contexto Tierra Nueva fue el actor fundamental para que zonas como Quito Sur, Solanda, IEES-FUT, entre otros, hayan alcanzado el grado de desarrollo que hoy tienen; derivado especialmente del equipamiento urbano con el que cuentan y que ha sido proporcionado por las autoridades de turno, motivadas en gran parte por el impresionante trabajo que ha venido efectuando la fundación y sus diferentes programas a lo largo de casi cuatro décadas siempre con una opción preferencial por los más pobres.

Las condiciones estructurales y sociales en las que se desenvuelven las actividades de la gente del sur fueron un indicador clave para que el Padre Carollo visionara un gran hospital con todas las comodidades necesarias. Buscaba principalmente una atención digna, pues el factor de diferenciación entre las personas no debe ser el dinero sino la actitud frente a la vida.



Gráfico 1. Vista del Hospital Un Canto a la Vida (10).

Mediante un trabajo muy fuerte y sostenido logró realizar los estudios preliminares, elaborar la maqueta del complejo médico y cimentar las primeras columnas con una inversión aproximada de un millón de dólares. Pero esta obra no podía quedar inconclusa tras su muerte. Así que el Directorio en sesión del mes de julio del 2006 toma la decisión de continuar con la construcción del Hospital.

El 2 de enero del 2007 entró en operación la primera etapa del Hospital que consta de: Servicio de Consulta Externa con 14 especialidades médicas, Laboratorio clínico, Farmacia, Odontología e Imagenología (ecografía).

Desde el 5 de mayo del 2008 está operando la segunda etapa que incluye además de los servicios existentes, nuevas especialidades médicas con un total de 20 consultorios médicos, farmacia abierta a la comunidad, tomografía axial computarizada, rayos X y otros equipos de imagen; además se trasladaron las oficinas de Salud Comunitaria.

El 2009 fue clave para el funcionamiento del nuevo hospital, pues la demanda superó con creces todas las expectativas planteadas. Tan solo en consulta se atendió alrededor de 60% más de los pacientes planificados. En el mes de octubre se termina la construcción de la infraestructura física que incluye 157 camas, 4 Quirófanos, 710 metros cuadrados de consultorios, Centro Obstétrico, Área de Neonatología, Laboratorio Clínico e Histopatológico, Servicio de Imagenología con Resonancia magnética, Emergencia las 24 horas, Cuidados Intensivos, Hospital del Día y Farmacia. Además de sus áreas complementarias como esterilización, cocina, comedor, bodegas y lavandería; gracias al apoyo de varios organismos del Estado como el Fondo de Solidaridad, Ministerio de Salud, INFA, y varios cooperantes nacionales e internacionales.

El siguiente paso fue lograr el financiamiento necesario para equipar el Hospital y sus áreas de apoyo con tecnología de punta, priorizando siempre las especialidades médicas que tienen mayor demanda. El sueño del funcionamiento del Hospital Un Canto a la Vida "Padre José Carollo" se cristalizaría en agosto del 2010. Por sus actuales prestaciones, se lo considera un hospital de segundo nivel de atención.

Durante el año 2017 en consulta externa se atendieron los siguientes pacientes con diabetes mellitus y diagnósticos asociados:

Reportes Estadísticos		
CIE 10	2017	
	F	M
E13: Otras Diabetes Mellitus Especificadas sin mención de complicación	30	9
E14: Diabetes Mellitus, no especificadas con otras complicaciones	47	20
E16: Hipoglicemias no especificadas, otras hipoglicemias	10	3
Total	87	32
	119	

Fuente: Estadística Hospital Un Canto a la Vida

1.4. La Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Evaluaciones Económicas en Salud

Es evidente que los países no poseen recursos ilimitados para atender a la diabetes mellitus, pues requieren dirigir sus esfuerzos a otros grupos prioritarios como la población infantil y materna, a fin de obtener niveles óptimos en sus respectivos indicadores de mortalidad como reflejo del éxito de un sistema sanitario nacional. En este punto surge la necesidad de utilizar la mejor evidencia científica disponible, para adoptar las intervenciones sanitarias más adecuadas, considerando los costos que un país pueda asumir y sostener, en consonancia con los principios de la Atención Primaria en Salud (11).

En este punto, la Medicina Basada en Evidencias (MBE) actúa como la estrategia principal para la selección y síntesis de la mejor evidencia disponible, considerando el contexto de cada realidad nacional (12). De esta manera, se da origen a la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) en los años 70, como una especialidad multidisciplinaria; cuyo propósito es “lograr reunir la evidencia disponible con el fin de ayudar a los decisores sanitarios, profesionales de la salud y pacientes a entender el valor relativo de las tecnologías. En este proceso, la ETS evalúa la seguridad, efectividad y costos de las tecnologías e idealmente también realiza una evaluación más amplia del impacto desde el punto de vista ético y social” (13). De esta

manera, la ETS se convierte en el nexo entre la MBE y la Toma de decisiones en salud.

Sin embargo, para determinar de mejor manera el impacto presupuestario de las intervenciones, la ETS se apoya de las herramientas provistas por las Evaluaciones Económicas en Salud (EE). Cuando se realizan de manera completa, las EE analizan tanto los costos como las consecuencias clínicas del uso de una determinada tecnología para un determinado problema de salud en un contexto en particular. Esta información resulta vital, cuando consideramos principios como la equidad, o el costo de oportunidad (lo que se gasta en una intervención, no podrá ser utilizado en otra), y en definitiva el presupuesto limitado en salud de los sistemas sanitarios (14).

Dentro de las evaluaciones económicas, además de estimar los costos de las intervenciones en diferentes escenarios; se requerirá una cuantificación (al menos estimada) de los beneficios sanitarios esperados (desenlaces clínicos relevantes para cada condición, mortalidad, calidad de vida –AVAC/QALY-, indicadores de uso de servicios sanitarios; etc.), analizados mediante modelos matemáticos o estudios clínicos (14).

Con estos antecedentes, es necesario realizar investigaciones referentes a las nuevas intervenciones farmacológicas en la diabetes mellitus tipo 2; a fin de establecer la verdadera utilidad de estas, lo cual armoniza con las prioridades de investigación del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (15).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Implementar un análisis farmacoeconómico de sitagliptina en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, para pacientes atendidos en la consulta externa del Hospital Un Canto a la Vida en Quito-Ecuador.

2.2. Objetivos específicos

1. Elaborar una revisión de la literatura con respecto a las principales directrices para la elaboración de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) y Evaluaciones Económicas en Salud (EE) a implementarse en las siguientes etapas del presente estudio.
2. Elaborar un informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) para sitagliptina.
3. Cuantificar la calidad de vida para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en la consulta externa de Medicina Familiar y/o Medicina Interna del Hospital Un Canto a la Vida utilizando el instrumento EQ-5D-5L.
4. Valorar la costo-efectividad de sitagliptina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
5. Formular recomendaciones para un uso apropiado de sitagliptina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

3. METODOLOGÍA Y RESULTADOS: ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

La presente compilación de artículos científicos corresponde a los resultados de la investigación desarrollada durante el doctorado.

El primer artículo fue aprobado para su publicación en la Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. Habla sobre el marco conceptual que sustenta las evaluaciones de tecnología sanitaria y evaluaciones económicas en salud (ANEXO B).

El segundo artículo fue enviado para su revisión a la revista Salud Pública de la Universidad Nacional de Colombia. Este contiene la revisión sistemática de la literatura que conforma la evaluación de tecnología sanitaria de sitagliptina (ANEXO C).

El tercer artículo fue enviado para su revisión a la revista Value in Health Regional Issues. En él se describen los principales hallazgos sobre la calidad de vida de los pacientes diabéticos atendidos en consulta externa del Hospital Un Canto a la Vida, para lo cual se utilizó el instrumento EQ-5D-5L (ANEXO D).

El cuarto artículo fue enviado para su revisión a la revista Value in Health. Este documento muestra el análisis farmacoeconómico de sitagliptina, utilizando árboles de decisión (ANEXO E).

3.1. Artículo 1

La Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Evaluaciones Económicas, como herramientas para la toma de decisiones en atención primaria y salud pública

A Avaliação de Tecnologias em Saúde e Avaliações Econômicas, como ferramentas para tomada de decisões em atenção primária e saúde pública

The Evaluation of Health Technologies and Economic Evaluations, as tools for decision making in primary care and public health

Rojas Giovanni¹, Nunes Altacílio²

1. Médico Familiar - Docente, Universidad Central del Ecuador; Programa de Doctorado en Salud Pública - Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo – Brasil
2. Docente, Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo – Brasil

3.1.1. Resumen:

Los sistemas de salud enfrentan el reto de decidir cuáles de las nuevas tecnologías disponibles deben ser usadas y estar disponibles de manera prioritaria a través de la cobertura estatal. De esta manera la Organización Mundial de la Salud (OMS) ratifica la importancia de la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS), con el objeto de fortalecer los sistemas de información y la capacidad de investigación sanitaria. El proceso de la elaboración de un informe de ETS, requiere una búsqueda exhaustiva de la evidencia disponible; para su posterior síntesis y presentación a los interesados en él. Este es un paso crucial para que una tecnología sea considerada para su introducción en un sistema sanitario; constituyéndose en la cuarta barrera y final (Calidad, Seguridad, Eficacia y Costo-Efectividad); para la implementación de nuevas intervenciones en salud. Sin embargo, para determinar de mejor manera el impacto presupuestario de las intervenciones, la ETS se apoya de las herramientas provistas por las Evaluaciones Económicas en Salud (EE); las cuales pueden analizar tanto los

costos como las consecuencias clínicas del uso de una determinada tecnología para un determinado problema de salud en un contexto en particular. Esta información resulta vital, cuando consideramos principios como la equidad, o el *costo de oportunidad* (lo que se gasta en una intervención, no podrá ser utilizado en otra), y en definitiva el presupuesto limitado en salud de los sistemas sanitarios

Palabras clave: Evaluación de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas en salud, tecnología en salud, medicina basada en evidencia.

Abstract.

Health systems have the challenge of deciding which of the new available technologies should be used and be available as a priority through state coverage. In this way, the World Health Organization (WHO) ratifies the importance of the Health Technology Assessment (HTA), with the aim of strengthening information systems and health research capacity. The process of preparing an HTA report requires an exhaustive search of the available evidence; for its subsequent synthesis and presentation to those interested in it. This is a crucial step for a technology to be considered for its introduction into a health system; becoming the fourth and final barrier (Quality, Safety, Efficiency and Cost-Effectiveness); for the implementation of new health interventions. However, to better determine the budgetary impact of the interventions, the HTA relies on the tools provided by the Economic Health Assessments (EHA); which can analyze both the costs and the clinical consequences of the use of a certain technology for a particular health problem in a particular context. This information is vital, when we consider principles such as equity, or the opportunity cost (what is spent in one intervention, can not be used in another), and ultimately the limited budget in health of health systems

Keywords: health technology assessment, economic health assessment, health technology, evidence-based medicine.

Resumo

Os sistemas de saúde enfrentam o desafio de decidir quais das novas tecnologias disponíveis devem ser usadas e estar disponíveis como prioridade através da cobertura do estado. Dessa forma, a Organização Mundial da Saúde (OMS) ratifica a importância da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), com o objetivo de fortalecer os sistemas de informação e a capacidade de pesquisa em saúde. O processo de preparação de um relatório de ATS requer uma pesquisa exaustiva das evidências disponíveis; para sua síntese e apresentação seguintes aos interessados. Este é um passo crucial para que uma tecnologia seja considerada para sua introdução em um sistema de saúde; tornando-se a quarta e última barreira (Qualidade, Segurança, Eficiência e Custo-Eficácia); para a implementação de novas intervenções de saúde. No entanto, para melhor determinar do impacto orçamentário das intervenções, a ATS conta com as ferramentas fornecidas pelas Avaliações Econômicas de Saúde (AES); que pode analisar os custos e as consequências clínicas do uso de uma determinada tecnologia para um problema de saúde particular em um contexto particular. Esta informação é vital, quando consideramos princípios como a equidade, ou o custo de oportunidade (o que é gasto em uma intervenção, não pode ser usado em outra) e em última instância, o orçamento limitado em saúde dos sistemas de saúde.

Palavras-chave: Avaliação de tecnologias em saúde, avaliações econômicas de saúde, tecnologia em saúde, medicina baseada em evidências.

3.1.2. Tecnología, y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

La industria de la salud se ha incrementado de manera exponencial desde finales del siglo XX; llenando el mercado de nuevas tecnologías, llámense estas fármacos, equipamiento y nuevas intervenciones. De esta manera, los sistemas de salud inclusive de los países desarrollados enfrentan el reto de decidir cuáles de las nuevas tecnologías disponibles deben ser usadas y estar disponibles de manera prioritaria a través de cobertura Estatal. (1) De esta manera en el mundo, cada vez es más utilizada la evaluación de tecnología sanitaria (ETS) como herramienta

fundamental para tomar decisiones basadas en evidencia que sustenten con la mejor evidencia disponible las demandas crecientes en salud, con la consiguiente efectiva inversión de recursos. (2) Frente a temas de salud pública en los cuales existen dudas, la ETS se presenta como una herramienta valiosa para ofrecer, a partir de la evidencia científica más actual, respuestas a estas interrogantes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ratifica la importancia de esta herramienta dentro de los sistemas de salud, así como en los procesos de formulación de políticas sanitarias, con objeto de fortalecer los sistemas de información y la capacidad de investigación sanitaria. (3)

Es evidente que los países no poseen recursos ilimitados para atender todas las necesidades de salud de la población; pues requieren dirigir sus esfuerzos a grupos prioritarios como la población infantil y materna, a fin de obtener niveles óptimos en sus respectivos indicadores de mortalidad como reflejo del éxito de un sistema sanitario nacional, considerando los costos que un país pueda asumir y sostener, en consonancia con los principios de la Atención Primaria en Salud (4).

La Medicina Basada en Evidencias (MBE) actúa como la estrategia principal para la selección y síntesis de la mejor evidencia disponible, considerando el contexto de cada realidad nacional (5). De esta manera, se da origen a la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) en los años 70, como una especialidad multidisciplinaria; cuyo propósito es *lograr reunir la evidencia disponible con el fin de ayudar a los decisores sanitarios, profesionales de la salud y pacientes a entender el valor relativo de las tecnologías (Gabbay 2006). En este proceso, la ETS evalúa la seguridad, efectividad y costos de las tecnologías e idealmente también realiza una evaluación más amplia del impacto desde el punto de vista ético y social* (6). Así, la ETS se convierte en el nexo entre la MBE y la Toma de decisiones en salud.

Pero, ¿qué es una *tecnología sanitaria*? De acuerdo con la Health Technology Assessment (7), una *tecnología sanitaria es cualquier intervención que pueda ser utilizada en la promoción de la salud, prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, rehabilitación o cuidados prolongados. Se incluyen los medicamentos, los dispositivos, los procedimientos médicos y quirúrgicos, así como los sistemas organizativos dentro de los cuales se proporciona dicha atención sanitaria.*

El proceso de la elaboración de un informe de ETS, requiere una búsqueda exhaustiva de la evidencia disponible; para su posterior síntesis y presentación a los interesados en el informe. De acuerdo al contexto y nivel de decisión en que se aplique la información resultante (macro, meso o micro), el informe adoptará matices particulares acorde a los destinatarios del mismo. Estos informes sirven para superar lo que se denominada como “cuarta barrera” de la implementación de una tecnología en salud; o en otras palabras, la barrera de costo – efectividad (8). De hecho, si una tecnología no supera estas cuatro barreras (Calidad, Seguridad, Eficacia y Costo-Efectividad); no debería considerarse para su introducción en un sistema sanitario.

3.1.3. Dimensiones a abordar en la Evaluación de Tecnología Sanitaria

En la elaboración de una ETS, se deberían considerar al menos los siguientes dominios (1,9,10):

1. El problema de salud, y el uso actual de la tecnología.
2. Descripción de la tecnología.
3. Efectividad clínica
4. Seguridad
5. Políticas de cobertura

En el cuadro 1 se resumen los aspectos principales de estos dominios:

Cuadro 1 - Dominios a tratar en una Evaluación de Tecnología Sanitaria

Dominio	Definición
Problema de salud y uso actual de la tecnología	Muestra la importancia del problema sanitario en el cual se aplicará la nueva tecnología: Comprende: • Epidemiología • Carga de la enfermedad • Implicaciones individuales y sociales
Descripción y características técnicas de la Tecnología	Es una descripción relevante de la(s) tecnología(s) bajo evaluación, para la condición en estudio. Debe describirse con

	el suficiente detalle para distinguirla de su(s) comparador(es). Comprende: • Tipo (dispositivo, técnica, terapia, medicamento). • Mecanismo de acción • Usos (indicaciones) • Contexto de aplicación
Efectividad Clínica	Presenta los beneficios relativos de la nueva tecnología, en relación con una o más alternativas. Esto puede ser determinado bajo condiciones experimentales (eficacia), o en el uso rutinario de la tecnología (eficiencia).
Seguridad	Describe los efectos no deseados que se presentan por el uso de una tecnología en salud. Son esenciales para determinar el beneficio neto de la nueva tecnología, en relación a sus comparadores.
Políticas de Cobertura	Como parte de la dimensión “Aspectos Organizacionales”; en ella se hará referencia al nivel de los cuidados del sistema de salud. Concretamente se abordará: • Decisiones de cobertura. • Accesibilidad de los pacientes a la nueva tecnología
Evaluación Económica	Realiza un análisis comparativo de las alternativas de acción, en términos de sus costos y consecuencias.

Fuente: Adaptado de HTA Core Model, OMAIF y Ruiz Morales Á, Gómez-Restrepo C. (1,9–11)

Para cada una de las dimensiones deben describirse (1,9,11):

- a. Fuentes de información utilizadas.
- b. Procedimientos seguidos para la selección y evaluación de la evidencia; síntesis y calidad del cuerpo de evidencia.
- c. Preguntas que la ETS debe responder sobre cada aspecto de la dimensión a considerar (acorde a metodología EUnetHTA).
- d. Principales resultados.

Si bien la metodología EUnetHTA para elaboración de Evaluaciones Breves de Tecnología, no considera a las Políticas de Cobertura dentro de sus dimensiones a evaluar; es pertinente introducirla como parte de una ETS por la relevancia que tiene dentro del proyecto principal del cual es parte este producto. Para esta dimensión adicional, se seguirán las directrices del HTA Core Model Joint Action WP8 (10).

3.1.4. Elementos para la realización de una Evaluación de Tecnologías Sanitarias

a. Estrategia de búsqueda de evidencia

La búsqueda de información debe realizarse en amplias bases de datos de información biomédica (como MEDLINE, LILACS, EMBASE/SCOPUS y Cochrane Library y Cochrane Clinical Trials Register), mediante la utilización de herramientas de búsqueda como Pubmed, y el metabuscador Tripdatabase, con términos clave relevantes para el tema (en formato MESH o DECS), y límites de búsqueda acorde a los componentes de una pregunta de investigación formulada en formato PICO (Paciente o población-Intervención-Comparador-Outcome/desenlace). Para identificar información relacionada con políticas de cobertura, se pueden realizar búsquedas en motores como Google Avanzado, y agencias de regulación de medicamentos (EMA en Europa, y FDA en Estados Unidos). También se deben realizar búsquedas en repositorios de Guías de Práctica Clínica (GPC) como la biblioteca Guideline International Network, y de informes de ETS. En el cuadro 2 se muestra un ejemplo de una estrategia genérica de búsqueda para una determina tecnología:

Cuadro 2 - Resumen de la búsqueda de evidencia científica.

Bases de datos consultadas:	MEDLINE, EMBASE/SCOPUS, LILACS
Términos usados (MESH, DECS):	Condición: Problema clínico de interés. Ejemplo: P: En pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 Tecnología(s): Pueden ser medicamentos, equipos, estrategias a implementar, etc. I: El uso de sitagliptina asociado a metformina Comparador(es): La tecnología que esté utilizándose, o vigente en el sistema sanitario respectivo. C: En comparación con la asociación Glibenclamida-metformina disponible en el Cuadro de Medicamentos Básicos del Ecuador Desenlace(s): Con relevancia clínica (Outcomes) O: Es una estrategia efectiva en prevenir eventos cardiovasculares, segura y costo-efectiva Estrategia de búsqueda: Incluirá las combinaciones entre los diferentes términos MESH y/o DECS, operadores

	booleanos (AND, OR, NOT), y los límites respectivos.
Tipo de artículo	Revisiones sistemáticas (RS) Metaanálisis Ensayos Clínicos Controlados (ECA) Estudios Observacionales Otros: Evaluaciones de tecnología, Políticas de cobertura, etc.
Límites de búsqueda	Años de publicación, Humanos, y otros acorde a la PICO
Resultados	Número total de estudios identificados: XX MEDLINE (Pubmed): XX Cochrane Library: XX LILACS (BIREME): XX EMBASE/SCOPUS: XX Otras bases: XX Total de estudios sin duplicados: XX

Fuente: Modificado de OMAIF (11)

b. Selección de estudios

En la selección de la evidencia, debe participar personal bien entrenado en la lectura crítica de evidencia biomédica. Idealmente debe ser un número impar de revisores, para resolver casos de controversia. Con el objetivo de mantener el proceso sistematizado y transparente, es recomendable utilizar el flujograma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (12) del proceso de identificación y selección de los estudios.

Una práctica recomendable en la selección de artículos que evalúen la efectividad y seguridad de una tecnología en relación con sus comparadores, es incluir en primer lugar, revisiones sistemáticas publicadas en los últimos 5 años. De no

disponerse de RS, se incluirá ensayos clínicos aleatorizados publicados en igual lapso de tiempo. Para la evaluación de la seguridad se sugiere buscar de preferencia estudios no aleatorizados y estudios clínicos fase IV; y de no disponerse, se considerarán estudios caso-control (13).

Durante todo el proceso de selección, los criterios de inclusión y exclusión de los artículos de evidencia deben haberse definido claramente por quienes realizan la evaluación de tecnología sanitaria. (14)

c. Evaluación de la validez de la información

Existen varios instrumentos para evaluar críticamente la literatura publicada, sin un consenso respecto al uso preferencial de uno u otro (9). En la iniciativa HTA Core Model de EUnetHTA; así como en el proyecto de OMAIF; se enlistan instrumentos que pueden emplearse para el análisis crítico de artículos. Este proceso puede llegar a tener más de un inconveniente, por lo que procedemos a enlistar recomendaciones propuestas por OMAIF para la evaluación crítica de evidencia en ETS (13):

- En caso de haber más de una revisión sistemática de la literatura que respondan a la pregunta de efectividad de la tecnología en estudio; estas se evaluarán de acuerdo a la fecha de publicación de las mismas, priorizando la más reciente. En caso de haber más de una que cumpla los criterios y haya incluidos estudios similares, se calificará la calidad metodológica de las Revisiones Sistemáticas seleccionadas para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias mediante un instrumento diseñado para tal efecto (Como el AMSTAR -Assessment of Multiple Systematic Reviews-).
- Si se requiere incluir Ensayos Clínicos Aleatorizados, estos pueden evaluarse con el instrumento de riesgo de sesgos del manual metodológico de la Colaboración Cochrane.
- En caso de no encontrar Revisiones Sistemáticas ni Ensayos Clínicos Aleatorizados que evalúen la seguridad de las tecnologías evaluadas; se realizará una evaluación de estudios no aleatorizados para especificar su inclusión como evidencia. Para este caso pueden utilizarse los instrumentos del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

- En caso de requerir información de guías de práctica clínica, y existir varias que reporten el desenlace de interés, se utilizará el instrumento AGREE II. Para su aplicación, se requiere la participación de al menos un segundo revisor independiente (pueden ser máximo 4 en total); y se escogerá la GPC que mejor puntúe en el instrumento.

d. Síntesis de la evidencia

En los diferentes estudios seleccionados, además del tema, es conveniente tener claras situaciones como la metodología, aprobación por comités de ética en investigación en seres humanos, el tipo de población incluida, la intervención realizada y su(s) respectivo(s) comparadores evaluados, los resultados primarios y secundarios evaluados, las fuentes de financiamiento y la declaración de conflictos de interés.

La estimación de los efectos de los desenlaces estudiados, deberán presentarse en lo posible con estimadores de efecto que permitan su comparación (medidas de riesgo con IC al 95%, como el odds ratio o riesgo relativo según el caso); y de tratarse de metaanálisis deberá constar con su respectiva medición de heterogeneidad (I^2). Los resultados obtenidos para cada desenlace de interés serán presentados en tablas según herramienta GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (13,15,16).

e. Evaluación global de la evidencia

Finalmente se realizará una evaluación de la evidencia encontrada para cada uno de los desenlaces elegidos. Es recomendable seguir la aproximación GRADE. Este enfoque considera 5 aspectos que pueden modificar la calificación de la evidencia por desenlace: El riesgo de sesgo de los estudios, la precisión de las estimaciones (con intervalos de confianza al 95%), la inconsistencia en los resultados entre los estudios evaluados, la aplicación directa de la evidencia según la pregunta de investigación bajo análisis; y la posibilidad que en el conjunto de evidencia haya sesgo de publicación. Una síntesis completa de la evidencia para cada desenlace y la evaluación de su calidad puede presentarse en tablas de resumen de evidencia según la metodología GRADE (13,15); pudiendo ser la calidad de la evidencia:

- Alta: Es poco probable que más investigaciones modifiquen la confianza en el estimador de efecto.
- Moderada. Es probable que más investigaciones tengan un impacto importante en la confianza en el estimador de efecto, e incluso puedan modificarlo.
- Baja. Es muy probable que más investigaciones tengan un impacto importante en la confianza en el estimador de efecto y que lo modifiquen.
- Muy baja. Cualquier estimador de efecto calculado es incierto.

3.1.5. El papel de las Evaluaciones Económicas en Salud.

Sin embargo, para determinar de mejor manera el impacto presupuestario de las intervenciones, la ETS se apoya de las herramientas provistas por las Evaluaciones Económicas en Salud (EE). Cuando se realizan de manera completa, las EE analizan tanto los costos como las consecuencias clínicas del uso de una determinada tecnología para un determinado problema de salud en un contexto en particular. Esta información resulta vital, cuando consideramos principios como la equidad, o el *costo de oportunidad* (lo que se gasta en una intervención, no podrá ser utilizado en otra), y en definitiva el presupuesto limitado en salud de los sistemas sanitarios (17).

Dentro de las evaluaciones económicas, además de estimar los costos de las intervenciones en diferentes escenarios; se requerirá una cuantificación (al menos estimada) de los beneficios sanitarios esperados (desenlaces clínicos relevantes para cada condición, mortalidad, calidad de vida – como años de vida ajustados por calidad AVAC/QALY en inglés-, indicadores de uso de servicios sanitarios; etc.), analizados mediante modelos matemáticos o estudios clínicos (17).

Dentro de las EE, se pueden distinguir (18):

- a. Evaluaciones de minimización de costos: Tecnologías con similar eficacia y efectividad clínica, para identificar la más económica.
- b. Evaluaciones de costo-efectividad: Se comparan distintas opciones medidas en unidades clínicas (años de vida ganados, ingresos hospitalarios evitados, etc.),

con el costo que representa cada una de estas unidades clínicas conseguidas. Sus resultados pueden expresarse como un cociente de costo-efectividad (el costo de una unidad adicional de un resultado de salud, o un incremento de dicha razón – Costo Efectividad Incremental/ICER-).

- c. Evaluaciones de costo-beneficio: Consiste en la evaluación de uno o múltiples efectos, empleando unidades monetarias para compararlos. Sus resultados se pueden expresar como cocientes beneficio/costo. Su ventaja es que aporta información del beneficio absoluto de los programas a evaluar, con un valor estimado para cada alternativa. Su desventaja es que se requiere la asignación de un “valor” a la vida/calidad de vida, lo cual puede ser muy subjetivo.
- d. Evaluaciones de costo-utilidad: Con la determinación de la utilidad que disfruta o sufre una persona (medida como AVAC-QALY) para determinar su “calidad de vida”, se lo correlaciona con el costo monetario de esta utilidad. Actualmente, son las evaluaciones económicas más solicitadas por los tomadores de decisiones, por el uso de la calidad de vida como indicador, lo cual permite comparar intervenciones que no se relacionen entre sí o no compartan consecuencias.

En relación con los indicadores incrementales de costo-beneficio, una pregunta a contestar es: ¿Cuál es el umbral para poder tomar una decisión en el caso de la comparación entre dos o más alternativas, y considerar a una de ellas como beneficiosa y con un costo aceptable para el país? Organismos como NICE han establecido valores de 30000 libras esterlinas por año de vida ganado; mientras que en Latinoamérica el límite es el valor proporcionado por la Comisión de Macroeconomía y Salud de la Organización Mundial de la Salud, la cual dice que si una tecnología tiene un índice incremental mayor a 3 PIB per cápita/QALY del país, no será costo-efectiva (19).

Dentro de los modelos que pueden utilizarse para realizar evaluaciones económicas, se encuentran los árboles de decisión y los modelos Markov o “Cadenas de Markov”. Se prefieren estos últimos, pues permiten expresar de mejor manera la historia natural del proceso salud – enfermedad, adecuado para enfermedades crónicas. Dentro de sus ventajas se encuentran la sencilla representación matemática de elementos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad; así como la disponibilidad de programas estadísticos (DataTreeAge y Excel inclusive) que facilitan los cálculos.

Sus debilidades radican en que dependen de la “calidad” de los parámetros introducidos, por lo que el carecer de datos es un serio limitante. Además adolecen de “falta de memoria”, llamada *asunción markoviana* (20).

En todos los niveles de un sistema sanitario (desde el ministerial hasta el centro de salud), se toman decisiones respecto a los servicios que se van a brindar y/o costear; y si bien en la atención primaria no se ofertarán todos; somos los proveedores de atención primaria los responsables de identificar las necesidades asistenciales, así como de proveer y coordinar la prestación de servicios que se brindarán en niveles de mayor complejidad; aportando aún más a nuestro papel de “gatekeeper” de estos sistemas.(21)

De esta manera la presente revisión muestra la utilidad de la evaluación en tecnologías en salud; y que con ayuda de las evaluaciones económicas, ofrecen una base sólida para la selección apropiada de nuevas acciones y programas en salud pública; así como de nuevos medicamentos, dispositivos y pruebas diagnósticas. Para ello es preciso la expansión de vínculos con instituciones académicas que direccionen adecuadamente las investigaciones en este tema(22) ; así como en el entrenamiento en la herramienta de la evaluación de tecnologías sanitarias, de profesionales sanitarios y otros actores que participan en la formulación de políticas sanitarias tomando como filosofía a la atención primaria.

3.1.6. Referencias Bibliográficas.

1. Ruiz Morales Á, Gómez-Restrepo C. Sección 5: Análisis Económicos y evaluación de la tecnología. In: Epidemiología Clínica Investigación Clínica Aplicada. Segunda. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 643.
2. Boletín ETES N°1 [Internet]. Ecuador; 2014. Disponible en: www.salud.gob.ec/biblioteca/
3. Boletín de Evaluación de tecnologías sanitarias N°2 [Internet]. Ecuador; 2014. Disponible en: www.salud.gob.ec/biblioteca

4. Evans T, Van-Lerberghe W, Rasanathan K, Mechbal A, Andermann A. Informe sobre la salud en el mundo 2008. La atención primaria de salud, más necesaria que nunca. Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 2009.
5. Pichon-Riviere A. Curso de Evaluación de tecnologías sanitarias: Las ETS y la toma de decisiones. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2012.
6. Pichon-Riviere A. Curso de evaluación de tecnologías sanitarias: Introducción, Generalidades, Definiciones. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2012.
7. INAHTA, HTAi. HTA Glossary.net [Internet]. 2015 [cited 2015 Jul 19]. Disponible en: <http://htaglossary.net/tecnología+sanitaria+%28n.f.%29>
8. Pichon-Riviere A. Curso de evaluación de tecnologías sanitarias: Toma de decisiones en los sistemas de salud. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2012.
9. EUnetHTA Joint Action WP5. HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness [Internet]. 2015 [cited 2016 Feb 26]. Disponible en: <https://mekat.thl.fi/htacore/BrowseModel.aspx>
10. EUnetHTA Joint Action WP8. HTA Core Model [Internet]. 2016 [cited 2016 Feb 26]. Disponible en: <https://mekat.thl.fi/htacore/BrowseModel.aspx>
11. Gaitan H, Rojas MX. Modelo informe rápido regional de Evaluación de tecnología sobre la Efectividad y Seguridad del uso de “ Medicamento ” en el tratamiento de pacientes con “ Condición ” [Internet]. Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG; 2015. Disponible en: <http://omaif.ifarma.org>
12. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Vol. 62, Journal of clinical epidemiology. 2009. e1-34 p.
13. Gaitan H, Rojas MX. Manual para búsqueda, evaluación y síntesis de la evidencia que soporta las Evaluaciones de Tecnología [Internet]. Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG; Disponible en: <http://omaif.ifarma.org>

14. Sanchez X, Jimbo R, Henríquez R, Bermúdez K. Evaluación regional completa de la efectividad, seguridad y costo-efectividad de los Análogos de Insulina de Acción Prolongada para el tratamiento de pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 insulino-requiriente [Internet]. 2015. Disponible en: <http://omaif.ifarma.org>
15. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011;64(4):383–94. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435610003306>
16. Broek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2009;64(5):669–77.
17. Pichon-Riviere A. Curso de iniciación en evaluación de tecnologías sanitarias: Introducción a las evaluaciones económicas. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2012.
18. Munarriz CAL, Castillo-Portilla M, Rojas JL, Huayanay L. Principios Básicos Y Alcances Metodológicos De Las Evaluaciones Económicas En Salud. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(3):518–27.
19. Augustovski F. Postgrado de evaluaciones económicas. Programación, análisis e interpretación de modelos. *Evaluaciones Económicas y ETS III*. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2013.
20. Mar J, Antoñanzas F, Pradas R, Arrospide A. Los modelos de Markov probabilísticos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias: Una guía práctica. *Gac Sanit*. 2010;24(3):209–14.
21. Starfield B. Atención Primaria. Equilibrio entre necesidades de salud, servicios y tecnología. Barcelona: Masson; 2004. 499 p.
22. Schmidt MI, Duncan BB, E Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: Burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949–61.

3.2. Artículo 2

Evaluación de Sitagliptina para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática de costo-efectividad

Evaluation of Sitagliptin for the treatment of adult patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of cost-effectiveness

Rojas Giovanni¹, Solís Paola², Gaona Richard², Nunes Altacílio³

1. Médico Familiar - Docente, Universidad Central del Ecuador; Programa de Doctorado en Salud Pública - Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo – Brasil
2. Médico General, Universidad Central del Ecuador.
3. Docente, Departamento de Medicina Social, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo – Brasil

3.2.1. Resumen de recomendaciones para la toma de decisiones.

Recomendación
Se reportan pocos efectos adversos con el uso de sitagliptina. Los más descritos son los gastrointestinales e hipoglicemia, aunque esta última es menor en relación a sulfonilureas.
No se reporta un incremento de la mortalidad cardiovascular con sitagliptina, en relación a otros antidiabéticos orales.
Se consiguen controles glicémicos, medidos en relación a la HbA1c, muy similares a otros antidiabéticos orales de segunda línea
La adición de sitagliptina puede significar incrementos considerables de costos para sistemas de salud, con poco beneficio en incrementos de calidad de vida.

Puede considerarse la cobertura de sitagliptina en casos de pacientes diabéticos tipo 2 con pobre control glicémico o riesgo de hipoglicemias (como los adultos mayores); y en combinación con metformina principalmente.

Por sus leves cambios en el control glicémico e incrementos significativos en costos para los sistemas de salud, y ganancias en relación a calidad de vida poco significativas; se requieren mayores estudios sobre su costo-efectividad en el medio ecuatoriano.

Resumen

Objetivo: Evaluar los resultados de estudios de costo-efectividad de la sitagliptina para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2, en comparación con las sulfonilureas.

Metodología: Se trata de un estudio de revisión sistemática sin metaanálisis, realizado sobre las recomendaciones PRISMA. La búsqueda de información se estructuró bajo el sistema PICO. Las búsquedas se realizaron en Pubmed, Tripdatabase y Pubmed Central; para artículos de evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y guías de práctica clínica. Para las políticas de cobertura, se utilizó HTAiVortal, y Google avanzado.

Resultados: Se seleccionaron 3 ensayos clínicos y 8 revisiones sistemáticas-metaanálisis, 2 estudios de cohorte, 3 políticas de cobertura y 1 estudio de costo-efectividad. Tres revisiones sistemáticas establecen efectos modestos en cuanto a los efectos antidiabéticos de sitagliptina, con reducciones de HbA1c de 0,7 a 1,2% en adultos y adultos mayores; con un bajo riesgo de hipoglicemia. Un metaanálisis de 25 ensayos clínicos no reporta incremento de riesgo cardiovascular en los pacientes tratados con sitagliptina. En una revisión sistemática con evaluación económica la adición de sitagliptina a la monoterapia con metformina fue reportada como una alternativa costo-efectiva, en comparación con añadir una sulfonilurea o rosiglitazona.

Conclusiones: Sitagliptina no está considerada como fármaco antidiabético de primera en línea. Podría considerarse a sitagliptina como una droga de segunda línea para pacientes que no consiguen control glicémico con dosis máximas de metformina, en donde su asociación a una sulfonilurea no sea factible.

Palabras-claves: Sitagliptina, diabetes, costo-efectividad.

Abstract

Objective: To evaluate the results of cost-effectiveness studies of sitagliptin for the treatment of patients with type 2 diabetes, compared to sulfonylureas.

Methodology: This is a systematic review study without meta-analysis, conducted on PRISMA recommendations. The information search was structured under the PICO system. The searches were conducted in Pubmed, Tripdatabase and Pubmed Central; for articles on health technology evaluations, economic evaluations and clinical practice guides. For coverage policies, HTAiVortal and advanced Google were used.

Results: 3 clinical trials and 8 systematic reviews-meta-analysis, 2 cohort studies, 3 coverage policies and 1 cost-effectiveness study were selected. Three systematic reviews establish modest effects regarding the antidiabetic effects of sitagliptin, with HbA1c reductions from 0.7 to 1.2% in adults and older adults; with a low risk of hypoglycemia. A meta-analysis of 25 clinical trials does not report increased cardiovascular risk in patients treated with sitagliptin. In a systematic review with economic evaluation the addition of sitagliptin to metformin monotherapy was reported as a cost-effective alternative, compared to adding a sulfonylurea or rosiglitazone.

Conclusions: Sitagliptin is not considered as the first online antidiabetic drug. Sitagliptin could be considered as a second-line drug for patients who do not achieve glycemic control with maximum doses of metformin, where its association with a sulfonylurea is not feasible.

Key words: Sitagliptin, diabetes, cost-effectiveness.

3.2.2. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Informe Mundial sobre la Diabetes publicado en 2016, estima que la prevalencia global de esta dolencia en adultos llega a un 8,8% (1), principalmente en los países de ingresos bajos y medianos. En América Latina, se considera que al menos el 9.2% de su población padece de esta dolencia, con un número de casos creciente. Para el año 2015 en Ecuador, la diabetes mellitus constituye la segunda causa de mortalidad general; ubicándose en el primer lugar entre las mujeres adultas, y en el tercero para los hombres (2).

En relación con las estrategias farmacológicas para potenciar el sistema de las incretinas, que son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Estas hormonas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 (péptido similar al glucagón 1) y el GIP (polipéptido insulínotropo dependiente de la glucosa), aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células β pancreáticas mediante vías de señalización intracelulares en las que interviene el AMP cíclico; se pueden administrar agonistas de los receptores de incretinas (GLP-1 como exenatida), o inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4, como sitagliptina), enzima que hidroliza las incretinas.

Sitagliptina fue el primer fármaco potenciador del sistema de las incretinas comercializado en Ecuador. La actividad del GLP-1 está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para formar productos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1. Al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente (3,4).

Se han descrito las siguientes indicaciones para sitagliptina en la diabetes mellitus tipo 2 (3,4):

- Como monoterapia, cuando la dieta y el ejercicio no logran controlar adecuadamente la enfermedad, y metformina no puede prescribirse por contraindicaciones o intolerancia.

- Como terapia oral doble para mejorar el control glucémico en combinación con metformina; en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina sola, no logren un control glucémico adecuado.

- Combinado con una sulfonilurea, cuando la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea, no logren un control glucémico adecuado, y no pueda prescribirse metformina por contraindicaciones o efectos adversos.

- En combinación con un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR γ) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en los que el uso de un agonista PPAR γ (p. ej., una tiazolidinadiona) es adecuado; y cuando la dieta y ejercicio más estos agonistas no proporcionan un control glicémico adecuado.

También se puede indicar sitagliptina en triple terapia oral combinada con los fármacos antes descritos (metformina, sitagliptina, agonistas PPAR γ), cumpliendo directrices similares a las de la terapia oral doble. Además, se la puede indicar como terapia adicional a la insulina (con o sin metformina). Importantes limitaciones de su uso son los pacientes con diabetes tipo 1 y cetoacidosis diabética (contraindicada en estos casos); y ha sido poco estudiada en pacientes con historia de pancreatitis aguda.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, siglas en inglés), comparte las indicaciones y contraindicaciones para su administración antes descritas, autorizando su comercialización en 2007(4). La Sitagliptina está indicada por la *Food and Drug Administration* (FDA) tanto en monoterapia, como asociado a metformina o un agonista PPAR γ en pacientes con diabetes tipo 2 en los que el control dietético y el ejercicio físico no consiguen un adecuado control glucémico. Se aprueba la autorización de comercialización en 2006 por este organismo (5). Su posología recomendada es de 100mg al día, con un costo promedio en Ecuador de 1.82 dólares por tableta (6).

En el presente artículo se busca evaluar los resultados de estudios de costo-efectividad de la sitagliptina para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2, publicados en todo el mundo, en comparación con las sulfonilureas; siguiendo las directrices de la evaluación de tecnologías en salud, con lo que se busca optimizar los recursos invertidos en el sector salud.

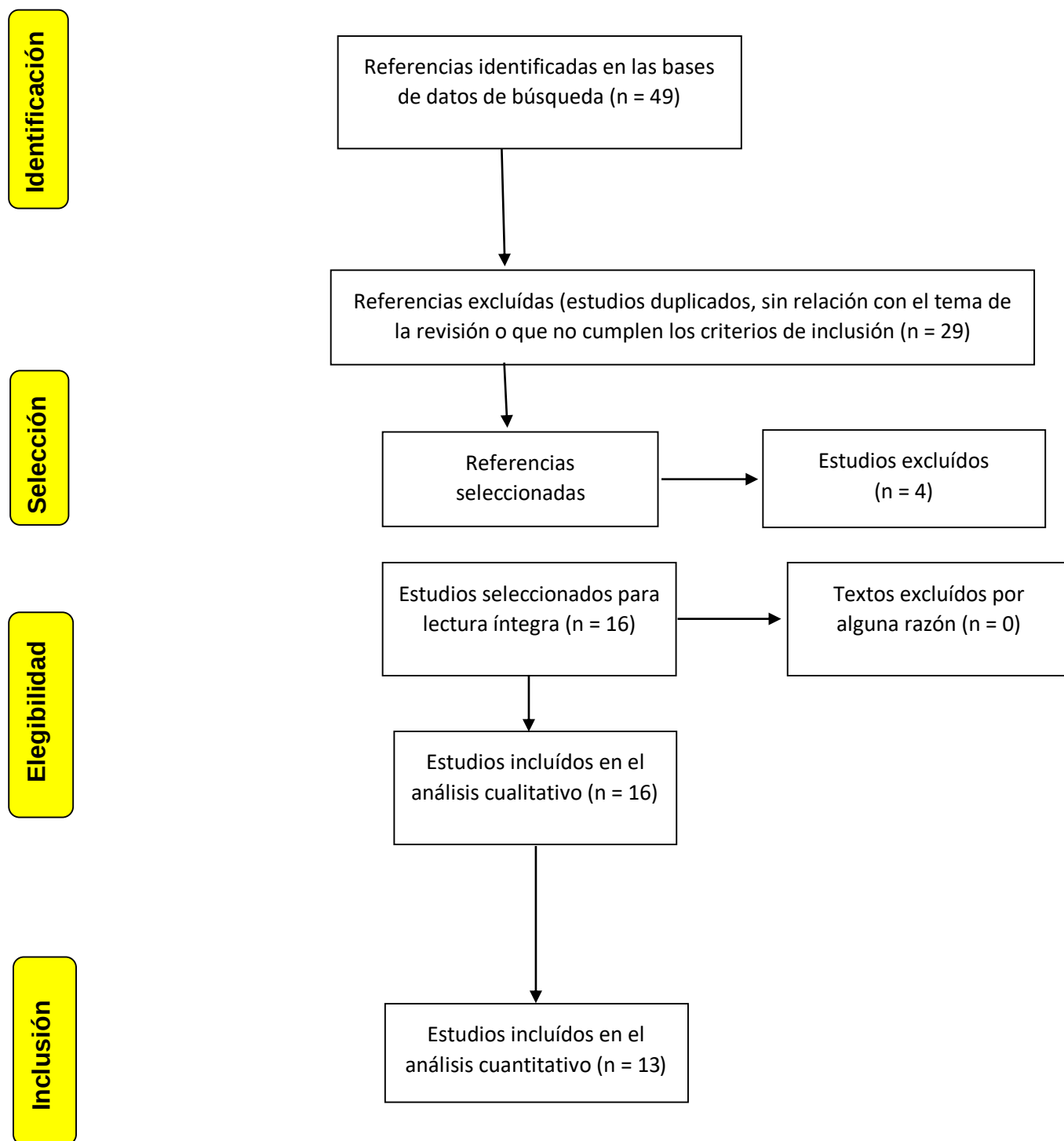
3.2.3. Métodos

Se trata de un estudio de revisión sistemática sin metaanálisis, realizado sobre las recomendaciones PRISMA. La búsqueda de información se estructuró bajo el sistema PICO, con los siguientes términos clave: Diabetes mellitus Type 2, Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors, Metformin, Glybenclamide-Glyburide, Sitagliptin, Hemoglobin A Glycosylated, Quality of life/Value of life, Mortality, Hypoglycemia, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, y Cost Effectiveness. Las búsquedas se realizaron en Pubmed, Tripdatabase y PubMed-CENTRAL; para artículos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas (EE) y guías de práctica clínica (GPC). Se privilegiaron artículos en que se comparase directa o indirectamente a sitagliptina con sulfonilureas, de preferencia con glibenclamida.

Para las políticas de cobertura, se utilizó HTAiVortal, y Google avanzado. Se priorizaron los artículos con acceso completo al texto, las revisiones sistemáticas-metaanálisis, ETS, EE, GPC y políticas de cobertura. Se excluyeron los artículos que no permitieron su acceso completo, que hicieran referencia a otros fármacos distintos a los tres que se compararon, o que se trataran de estudios en modelos animales.

3.2.4. Resultados

Se seleccionaron 3 ensayos clínicos y 8 revisiones sistemáticas-metaanálisis (donde se incluyen informes de evaluación de tecnología sanitaria), 2 estudios de cohorte, 3 políticas de cobertura y 1 estudio de costo-efectividad. El análisis crítico de los artículos se realizó en base a los criterios PRISMA, STROBE y CONSORT según el tipo de artículo utilizado (Figura 1).

Figura 1 - Flujograma de los estudios identificados y evaluados durante la revisión

Fuente: <http://www.prisma-statement.org>. Elaborado por los autores.

Tres revisiones sistemáticas (7-9) establecen efectos modestos en cuanto a sus efectos antidiabéticos, con reducciones de HbA1c de 0,7 a 1,2% en adultos y adultos mayores; con un bajo riesgo de hipoglicemia (2,32 eventos por paciente/año), y efectos neutrales en la modificación de peso (menor a 0,9kg). Una revisión sistemática (10) de 19 estudios con 7136 participantes, muestra que añadir un inhibidor DPP-4 a metformina, disminuye la HbA1c de manera similar a la adición de sulfonilureas o pioglitazona; mostrándose inferior a metformina como monoterapia.

En relación al control glicémico, en dos revisiones sistemáticas (con un análisis de tecnología sanitaria y un estudio económico); la primera reporta (11), con seguimiento a 8148 pacientes (desde 1980 hasta noviembre de 2009) que requirieron una terapia adicional o alternativa a metformina por un control inadecuado [HbA1c >6.5%], o intolerancia a metformina y sulfonilurea combinadas; concluye que no hay suficiente evidencia para evaluar la eficacia de las drogas antidiabéticas de tercera línea (incluye sitagliptina), en la prevención de complicaciones clínicamente importantes de la diabetes. Comparados con la combinación metformina-sulfonilureas, la adición de los DPP-4 produce reducciones de HbA1c estadísticamente significativas. Dadas las similitudes en el control glicémico, se requiere un análisis de costo-efectividad más amplio para definir la utilidad de nuevas drogas en el manejo de diabetes. La segunda con 1250 pacientes (12), comparó la combinación de sitagliptina con metformina *versus* la monoterapia con metformina en pacientes que inician el tratamiento; y establece que quienes recibieron la terapia combinada tuvieron reducciones de HbA1c estadísticamente significativas. Los efectos adversos más comunes fueron los gastrointestinales e infecciones. Los limitantes de esta revisión fueron la corta duración del estudio (18 meses), y alto retiro de los participantes.

En relación con los efectos adversos cardiovasculares que podrían presentarse con sitagliptina, la evidencia se reporta principalmente favorable para sitagliptina. Un metaanálisis de 25 ensayos clínicos (13) que incluyó 14611 pacientes con un seguimiento de al menos 12 semanas, no reporta incremento de riesgo cardiovascular en los pacientes tratados con sitagliptina. En un subanálisis de este estudio, sulfonilurea reportaron mayor riesgo cardiovascular en relación con sitagliptina. En el estudio TECOS (14) con 14671 pacientes con una media de seguimiento de 3 años, se encontró una pequeña diferencia en los valores de hemoglobina glicosilada

(diferencia de medias -0,29 puntos porcentuales, IC 95% -0,32 a -0,27); además de no encontrarse inferior al placebo en el desenlace mortalidad cardiovascular. En relación con el apareamiento de pancreatitis aguda o cáncer de páncreas, este estudio no encontró diferencias en las tasas de aparición de estos eventos entre quienes usaron sitagliptina o placebo. Dos estudios observacionales del tipo cohorte retrospectiva (15, 16), el uno con seguimiento a 72738 pacientes (11% usuarios de sitagliptina sola, y el restante la usaba en combinación con otros medicamentos), y el otro con 10089 pacientes; reportaron que sitagliptina presentó un menor o igual riesgo de muerte por cualquier causa, enfermedad cerebrovascular isquémica e hipoglicemia en relación a otros antidiabéticos orales (como las sulfonilureas); y no incrementó las tasas de ingreso hospitalario por falla cardíaca.

Un ensayo clínico controlado (17) con 441 pacientes adultos diabéticos, realizó una evaluación económica siguiendo el modelo empleando en el estudio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). En este estudio se determinó que el costo estimado para sitagliptina por QALY ganado, fue de 5007 libras cuando se asoció a sulfonilurea, *versus* tiazolinediona más sulfonilurea; y de 1902 libras cuando se asoció a metformina más sulfonilurea, *versus* una tiazolinediona añadida a metformina más sulfonilurea.

En la revisión sistemática con evaluación económica (18), donde se utilizaron los modelos *Januvia Diabetic Economic Model* (JADE) y UKPDS; y se analizaron los costos de la medicación, de las complicaciones asociadas a diabetes, y de los efectos adversos asociados al tratamiento; la adición de sitagliptina a la monoterapia con metformina fue reportada como una alternativa costo-efectiva, en comparación con añadir una sulfonilurea o rosiglitazona. Sin embargo, se declara haber recibido financiamiento de la industria farmacéutica para el estudio (MSD Finlandia, y Merck & Co., fabricante de sitagliptina con el nombre comercial de Januvia).

Mientras que en un análisis de costo efectividad realizado en 2010 (19), tomando como referencia a la población de los Estados Unidos entre 25 a 64 años de edad, se utilizó al “*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*” (ICER) para estimar el valor de la sitagliptina y exenatida, considerando como estándar al control glicémico intensivo; se reportó que sitagliptina y exenatida confieren costos sustanciales a los sistemas de salud (de 731 a 862 millones de dólares adicionales a los costos directos en salud en los Estados Unidos), al ser usados como agentes de segunda línea. Es

necesario demostrar ganancias en calidad y cantidad de vida, para proveer valor económico de la intervención en los pacientes y los sistemas de salud (QALY incrementados para sitagliptina de 0.1192, con un ICER de 169572 dólares).

3.2.5. Discusión

La *American Diabetes Association* (ADA) en sus recomendaciones para el tratamiento de la Diabetes 2017 (23), así como la Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la Diabetes Mellitus en Ecuador (24); sostienen a la metformina como el tratamiento inicial en monoterapia; y en caso de que existan contraindicaciones para esta droga o no se la tolera, se recomienda un antidiabético oral ajustado a las características de cada paciente. En la elección de un segundo antidiabético oral, se reportan reducciones de HbA1c de 0,9-11% aproximadamente, sin una marcada diferencia entre los grupos de nuevas drogas; lo cual es evidenciado en esta revisión sistemática entre sulfonilureas y sitagliptina. Por lo tanto, en la elección de una segunda droga es recomendable considerar su perfil de seguridad, sobre todo de hipoglicemia (23); el cual se reporta menor para sitagliptina en relación a sulfonilureas. En la Guía de práctica clínica ecuatoriana, por su perfil de seguridad se recomienda prescribir como segundo antidiabético oral, una sulfonilurea de segunda o tercera generación (glicazida o glimeperida), y no recomienda glibenclamida en pacientes mayores de 65 años, con falla renal o hepática (24). Este punto no quedó demostrado a lo largo de esta revisión. ADA menciona que varios de los nuevos antidiabéticos orales pueden tener relativamente baja utilidad clínica, basado en su alto costo y moderados efectos glicémicos; lo cual puede ser un limitante en la utilización de sitagliptina. (23).

Dado que la hipoglicemia es la mayor limitante para el control glicémico de la diabetes tipo 1 y tipo 2; en cada encuentro médico debe evaluarse sobre hipoglicemia sintomática o asintomática a los individuos en riesgo; como es el caso de quienes toman sulfonilureas, sobre todo por su relación con un aumento de la mortalidad a 5 años. (25) En este sentido, que en la literatura sintetizada en este estudio se reporte que sitagliptina presenta iguales o menores riesgos de hipoglicemia o muerte por cualquier causa; pone a esta droga como una alternativa interesante para pacientes en riesgo o con antecedentes de este efecto adverso.

Sitagliptina no es sujeta de cobertura en el sistema público de salud en Ecuador. En los Estados Unidos, el *Coventry Health Care* (operadora de seguros como Medicare), cubre este fármaco en pacientes diabéticos tratados con dosis máxima de metformina (2g) y HbA1c con niveles mayores al rango aceptado (>6.5%). Mientras que no la aprueba para diabetes tipo 1, cetoacidosis diabética, o si el paciente no ha sido tratado con dosis máxima de metformina por al menos 3 meses, o tiene HbA1c en rangos adecuados. En estados como Arkansas, la State and Public School Life And Health Insurance Board Minutes en 2011, acepta su cobertura en situaciones similares a las descritas. Adiciona como excluyentes, el uso de insulina en el paciente durante el último mes, o que no se haya probado la combinación de metformina a dosis máxima con una sulfonilurea (20-22).

Son pocos los estudios formales en Ecuador con respecto a los costos que representan para el sistema de salud, la atención de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin complicaciones. En una tesis de grado de la Facultad de Economía de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (26), se menciona que el cálculo de estos valores es empírico pero útil para análisis de costo-beneficio y costo-efectividad, que permitan formular políticas públicas para prevenir la enfermedad. En esta experiencia se establecen costos directos anuales del tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de 3278,07 dólares americanos para el Ministerio de Salud Pública, y de 4457,12 dólares americanos en el sector privado; en donde el 51% del valor corresponde a medicamentos. En otra publicación (27), de acuerdo con estimaciones de la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, para el año 2013 el costo total de la enfermedad anual para la atención de un paciente con diabetes mellitus tipo 2 sin complicaciones, fue de 826,50 dólares americanos por año; y de tener complicaciones este valor subía a 22520,90 dólares americanos. En la publicación se recomienda que lo más importante para reducir los costos es tener un estilo de vida saludable. En ninguna de las dos publicaciones citadas, se reportaron QALY o ICER que permitan realizar una comparación con los datos encontrados en esta revisión sistemática. De esta manera, se ratifica la necesidad de estudios costo-efectividad de mayor profundidad en el tema.

3.2.6. Conclusiones

Sitagliptina no está considerada como fármaco antidiabético de primera en línea. Las políticas de cobertura de otras regiones avalan su uso solamente cuando se han llegado a dosis máximas de metformina sola o combinada (principalmente con sulfonilureas).

El perfil de seguridad de esta droga se muestra adecuado, presentando hipoglucemia en menor medida que en las sulfonilureas, y sin incrementar o modificar el riesgo de muerte por eventos cardiovasculares u hospitalizaciones por falla cardíaca. No hay diferencias significativas en cuanto al control de la diabetes (evidenciado a través de los niveles de HbA1c) comparando sitagliptina, con metformina sola o combinada, o con otros antidiabéticos orales de segunda línea. Más bien la introducción de esta droga en un sistema de salud, supone costos elevados en comparación con los beneficios potenciales de su utilización. Para pacientes diabéticos controlados, no se muestra como una alternativa muy superior a los antidiabéticos orales disponibles (metformina y sulfonilureas) en el Cuadro Nacional de Medicamentos Ecuatoriano vigente.

De esta manera, podría considerarse a sitagliptina como una droga de segunda línea para pacientes que no consiguen control glicémico con dosis máximas de metformina, en donde su asociación a una sulfonilurea no sea factible (por riesgos de hipoglucemia o contraindicaciones del medicamento), o en poblaciones específicas (como adultos mayores). Es recomendable la realización de un análisis farmacoeconómico más amplio de una implementación terapéutica de sitagliptina y fármacos similares en el Ecuador, sobre todo en el sector público de salud y para grupos poblacionales específicos, a fin de fortalecer las políticas públicas de acceso a estos medicamentos para pacientes específicos.

3.2.7. Referencias Bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre la Diabetes. Resumen de orientación. Ginebra; 2016.
2. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). Anuario de Estadísticas Vitales: Nacidos vivos y Defunciones 2015. Quito; 2015.

3. Hernández J y Ortega. Sitagliptina (Januvia): Informe para la comisión de Farmacia y Terapéutica de la Clínica Universitaria de Navarra. Centro de Información de Medicamentos. 2008.
4. Agencia Europea de Medicamentos. Januvia: Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf, accesado el 1 de septiembre de 2017.
5. Food and Drug Administration. Januvia. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021995s019lbl.pdf, accesado el 1 de Septiembre de 2017.
6. Durán C, Marchand B, Jaramillo P, Herteleer J. Vademecum Farmacoterapéutico del Ecuador (VFE) 2015. Cuarta. Quito: Empresa Pública Yachay; 2015. 261 p.
7. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010 Oct;8(5):405-18. doi: 10.1016/j.amjopharm.2010.10.003. Review. PubMed PMID: 21335294.
8. Sitagliptin: new drug. Type 2 diabetes: limited efficacy, too many unknown risks. *Prescrire Int*. 2008 Feb;17(93):12-5. PubMed PMID: 18354861.
9. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England) [Internet]*. 2010; 14(36):1–248. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646668>.
10. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.) [Internet]*. 2012; 344(Ci):e1369. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411919>.

11. CADTH Therapeutic Review. Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea. 2010.
12. Peterson R, Holbrook A, Allan M, Bassett K, Carleton B, Et.al. CEDAC FINAL RECOMMENDATION: Sitagliptin Resubmission. 2010 p. 2–7
13. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2013;12(1):3. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3585887&tool=pmc&rendertype=abstract>
14. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(3):232–42. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1501352>
15. Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A, Asche C V, Sandhu-Minhas JK, McAlister F A. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study. *BMJ* [Internet]. 2013;346(April):f2267. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3635468&tool=pmc&rendertype=abstract>
16. Shuo-Ming O, Shih C-J, Chao P-W, Chu H, Kuo S-C, Lee Y-J, et al. Effects on Clinical Outcomes of Adding Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2015;163(9):663–72.
17. Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. Sitagliptin [Internet]. The National medical journal of India. 2008.
18. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, et al. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes, obesity & metabolism* [Internet]. 2008 Jun;10 Suppl 1:43–55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18435673>

-
19. Sinha A, Rajan M, Hoerger T, Pogach L. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2010; 33(4):695–700. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/33/4/695.short>
 20. Care CH. Coverage policy: Januvia (sitagliptin phosphate). 2007 p. 2007.
 21. Manager O, Staff B. Pharmacy Information: P&T Committee Reviews New Medications for Medica Formulary. *Medica Connections*. 2008;1–15.
 22. Kumpuris A, Thompson J, Strange V, Kirtley J, Chaney K, Platt G, et al. State and Public School Life And Health Insurance Board Minutes. 2011.
 23. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Sec. 8. In *Standards of Medical Care in Diabetesd2017*. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S64–S74
 24. Ministerio de Salud Pública. Guía de Práctica Clínica (GPC) de Diabetes mellitus tipo 2. Primera Edición Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2017. Disponible en: <http://salud.gob.ec>
 25. American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 6. In *Standards of Medical Care in Diabetesd2017*. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S48–S56
 26. Gallegos Coello D. Valoración del costo social de enfermedades crónicas no transmisibles: Caso de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el Ecuador, periodo 2008-2014. [Tesis de grado] Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2017. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/14096/TESIS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 27. Veletanga J. Se estima que el costo de un paciente con complicaciones asciende a 22 mil dólares anuales. *Redacción Médica*, Ecuador: 2017, noviembre 14. Salud Pública. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.ec/secciones/salud-publica/-cu-nto-cuesta-la-atenci-n-de-los-pacientes-con-diabetes-tipo-2--91250>

3.3. Artículo 3

Calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Rojas Giovanni¹, Solís Paola², Mollocana Fernanda², Espín Ismael², Gaona Richard², Nunes Altacílio³

1. Médico Familiar - Docente, Universidad Central del Ecuador; Programa de Doctorado en Salud Pública - Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo – Brasil
2. Médico General, Universidad Central del Ecuador.
3. Docente, Departamento de Medicina Social, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo – Brasil

3.3.1. Resumen

Objetivo: Cuantificar la calidad de vida percibida por los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en la consulta externa de Medicina Familiar y/o Medicina Interna en un hospital de segundo nivel de atención durante el año 2018, utilizando el cuestionario EQ-5D-5L.

Métodos: Estudio transversal utilizando el instrumento EQ-5D-5L versión en español diseñado por EuroQol Group™. Participaron adultos mayores a 40 años, con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento considerando una prevalencia de diabetes del 5,4%. Los QALY se estimaron con la calculadora del sitio web NATS-INC. Los resultados se expresaron en medias con desviación estándar o porcentajes, y se realizaron medidas de asociación entre variables.

Resultados: 57 participantes principalmente mujeres, cumplieron los criterios de inclusión y exclusión; con una media de edad de 67,77 años. Con relación a la calidad

de vida medida por el instrumento EQ-5D-5L, el estado de salud más frecuente fue el 11111 (28,1%), que significa “ningún malestar”. Se obtuvo una media de 74,47 en la EVA y de 0,708 en QALY. Se identificó asociaciones estadísticas entre calidad de vida con el número de miembros del hogar que perciben ingresos y con la edad de los encuestado.

Conclusiones: Los participantes en este estudio reportan un mayor nivel de calidad de vida en comparación a países con niveles económicos superiores, y promedios muy similares en los puntajes obtenidos en la EVA. También mostraron un comportamiento similar a otros de diferentes contextos, en cuanto a la dimensión con mejor valoración (autocuidado), y la con el menor valor (dolor/discomfort).

Palabras clave: calidad de vida, EQ-5D-5L, QALY, diabetes mellitus tipo 2

SUMMARY

Objective: To measure the perceived quality of life in patients with diabetes mellitus type 2, seen in the outpatient clinic of Family Medicine and/or Internal Medicine in a second-level hospital during 2018, using the EQ-5D-5L questionnaire.

Methods: Cross-sectional study using the Ecuadorian Spanish version EQ-5D-5L instrument designed by EuroQol Group. Adults older than 40 years, with type 2 diabetes mellitus in treatment participated considering a prevalence of diabetes of 5.4%. The QALYs were estimated using the calculator on the NATS-INC website. The results were expressed in means with standard deviation or percentages, and measures of association between variables were performed.

Results: 57 participants, mainly women, fulfilled the inclusion and exclusion criteria; with an average age of 67.77 years. Regarding the quality of life measured by the EQ-5D-5L instrument, the most frequent state of health was 11111 (28.1%), which means “no discomfort”. A mean of 74.47 was obtained in the EVA and 0.708 in QALY. Statistical associations between quality of life were identified with the number of household members who receive income and with the age of the respondents.

Conclusions: The participants in this study report a higher level of quality of life compared to countries with higher economic levels, and very similar averages in the scores obtained in the EVA. They also showed a similar behavior to others from different contexts, regarding the dimension with the best assessment (self-care), and the one with the lowest value (pain / discomfort).

Keywords: quality of life, EQ-5D-5L, QALY, diabetes mellitus type 2

3.3.2. Introducción

Referirse al concepto de calidad es en ocasiones complicado, pues se trata de una propiedad muchas veces intangible de personas, instituciones o procesos, y susceptible de múltiples interpretaciones. Su introducción desde el mundo económico al campo de la salud ha buscado la mejora continua de las prestaciones y servicios que se brindan. (1) Existen múltiples definiciones de calidad, de las cuales citaremos la del Instituto de Medicina Americano que en 1974 estableció que “la atención sanitaria de calidad es aquella que es efectiva en la mejora del nivel de salud y grado de satisfacción de la población, con los recursos que la sociedad y los individuos han decidido destinarle” (2).

A partir de los años noventa del siglo veinte, para la toma de decisiones en salud se empieza a dar relevancia a la percepción del paciente sobre la calidad de vida derivada del estado de salud resultante del uso de una u otra alternativa posible. Así el concepto de calidad de vida hace referencia a la “valoración subjetiva que un individuo hace sobre el nivel de bienestar que percibe, de acuerdo con sus propias condiciones físicas, mentales, emocionales y sociales en determinado momento”. Por lo que esta valoración se ve afectada por factores medioambientales, socioculturales, y por cómo el paciente interactúa con su entorno. (3)

Sin embargo, dado que el concepto de calidad de vida abarca aspectos relacionados y no relacionados con la salud; se puede hablar de manera más específica de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS o health-related quality of life – HRQoL). Este nuevo concepto “representa el efecto funcional de una enfermedad y su consecuente terapia sobre un paciente, tal como este lo percibe”.

Además del componente físico, la CVRS incluye otros aspectos de la salud importantes para el paciente llamados dominios, como pueden ser su funcionamiento social y psicológico. (4)

Para cuantificar la CVRS, varios autores utilizan los términos “utilidad”, “valor” y “preferencia” de manera intercambiable; sin embargo, hacen referencia a aspectos diferentes. Preferencia abarca tanto a la utilidad como al valor (5); utilidad hace referencia “a la calidad percibida o al deseo relativo de los diferentes sujetos entre dos o más estados de salud”. (6) Su definición en evaluaciones económicas en salud nace de la aplicación de los trabajos sobre la teoría de juegos de von Neumann y Morgenstern (1944), quienes definieron a la utilidad como la “preferencia explícita y cuantitativa (valor), expresada por un tomador de decisiones, frente a un desenlace específico”. (7)

Estos estados de salud pueden medirse mediante técnicas que cuantifican su utilidad de manera directa o indirecta; o mediante medidas multidimensionales de la calidad de vida asociada a salud (llamadas medidas de no utilidad o no preferencia). Las medidas de utilidad tienen como punto de vista a la sociedad para cuantificar la preferencia, y las de no utilidad se centran en el paciente. (4) Técnicas para obtener medidas de utilidad de manera directa son: a) la escala de categorías (rating scale) y la escala visual analógica (EVA o visual analogue scale – VAS -); b) la equivalencia temporal (time tradeoff -TTO), y c) la lotería estándar o apuesta normalizada (standard gamble); mientras que técnicas indirectas corresponden a sistemas genéricos de clasificación como los instrumentos SF-6D, EQ-5D y HUI-3. Estas cuantificaciones de utilidad brindan una medida de la preferencia relativa por un efecto o estado de salud concreto, resumiendo todos los aspectos positivos y negativos de la calidad de vida tal y como lo vive y siente el propio sujeto, una vez que han sido incorporadas actitudes respecto al riesgo y la duración de la vida. (6) A nivel mundial, la utilidad asociada a la calidad de vida se expresa en años de vida ajustados por calidad (AVAC o QALY-quality adjusted life year -), el cual se entiende como una medida de resultados en salud que considera la cantidad y calidad de vida en un único valor; donde un año de vida en perfecta salud equivale a 1 QALY-AVAC y la muerte valdría cero. (8)

El instrumento EQ-5D nació entre 1987 y 1990 de la iniciativa multidisciplinaria europea EroQol, la cual buscaba crear un índice en salud que combinara la cantidad y la calidad de vida, para ser utilizado en evaluaciones económicas como una medida de efectividad. Este instrumento genérico está integrado por las cinco dimensiones consideradas más relevantes de la CVRS: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión; con tres niveles de gravedad en cada dimensión: ausencia de problema, algún problema, problema grave o incapacidad). El instrumento está formado por dos partes: el sistema descriptivo EQ-5D, y la escala visual analógica (EVA) según el cual los entrevistados valoran distintos estados de salud en una escala con valores de 0 a 100. Es un cuestionario genérico y estandarizado, autoadministrado, fácil de responder y con poca carga cognitiva. Su uso se ha generalizado en todo el mundo, y está disponible en más de 170 idiomas, incluidas varias versiones en español para distintos países tras un proceso riguroso de traducción. (9,10)

El EQ-5D ha mostrado su validez y fiabilidad como medida de utilidad en salud; sin embargo, su versión original tenía limitaciones como un efecto techo y bajo poder discriminatorio, especialmente en los cambios pequeños en los estados de salud más leves. Con la finalidad de superar estos problemas, en 2009 se lanzó la versión EQ-5D-5L, añadiendo dos niveles en cada una de las dimensiones (sin problemas, problemas leves, problemas moderados, problemas graves y problemas extremos/imposibilidad), con lo que se definen un total de 3125 (55) estados de salud. El EQ-5D-5L también ha demostrado ser una extensión válida del EQ-5D-3L mejorando sus propiedades de medición, y está disponible en más de 120 idiomas; inclusive con una versión juvenil llamada EQ-5D-Y. (10)

Adicionalmente, la versión EQ-5D-5L ha sido estudiada y validada para cuantificar la calidad de vida de pacientes tanto en la atención primaria en general (11,12) como de manera específica en pacientes diabéticos (13,14). En relación con otros instrumentos como el SF-6D y DHP-18, ha mostrado ser el más adecuado para determinar la calidad de vida asociada al estado de salud (5,15). De esta manera el objetivo principal de este estudio es cuantificar la calidad de vida percibida por los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en la consulta externa de Medicina Familiar y/o Medicina Interna del Hospital Un Canto a la Vida en Quito-Ecuador durante el año 2018, utilizando el cuestionario EQ-5D-5L. Como objetivo secundario

se analizará la relación de la calidad de vida de estos pacientes con las variables sociodemográficas evaluadas.

3.3.3. Métodos

Diseño de estudio

Se realizó un estudio transversal para estimar la calidad de vida de pacientes diabéticos, utilizando el instrumento EQ-5D-5L™ versión en español para Ecuador, diseñado y autorizado por EuroQol Group™. Para la presentación de los resultados se siguieron las recomendaciones de la iniciativa STROBE (16); así como las recomendaciones del EuroQol Group™ (9) para la presentación de los datos de CVRS.

El estudio forma parte de un proyecto de investigación para realizar un análisis farmacoeconómico del uso de sitagliptina en los pacientes atendidos en el hospital base.

Selección de los participantes

Fueron elegidos adultos con edad de 40 años o más con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, que asisten a consulta externa de Medicina Familiar y/o Medicina Interna del Hospital Un Canto a la Vida, de enero a julio de 2018. Considerando el efecto de comorbilidades serias sobre la calidad de vida, se excluyeron a los pacientes con secuelas graves de complicaciones asociadas a diabetes que podrían afectar seriamente sus percepciones (ceguera, amputación de extremidades, insuficiencia renal crónica, y hemiplejía asociada a eventos cerebrovasculares). El instrumento fue aplicado por un miembro del equipo de investigación debidamente capacitado, hasta completar el número total de participantes; previo la firma del respectivo consentimiento informado en los pacientes que acudieron a la consulta externa antes de realizarse su atención médica del día.

Variables sociodemográficas

Además del instrumento de calidad de vida, los participantes llenaron preguntas sociodemográficas generales referentes a su edad, sexo, estado civil, nivel de escolaridad, ocupación, ingresos económicos, así como sobre otras comorbilidades

que presenten al momento de su evaluación. Esto se realizó considerando el papel de estos factores sobre la calidad de vida.

Tamaño muestral

Para el cálculo se consideró que durante el año 2017 se atendieron 119 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (principalmente mujeres con un 73%). Se realizó un muestreo aleatorio simple para una proporción, tomando los datos disponibles en la Encuesta Nacional de Salud –ENSANUT- de Ecuador (17): Prevalencia de diabetes en adultos de 40 a 49 años: 5,4%; con un nivel de confianza del 95%, precisión del 5% y un 10% adicional ante posibles pérdidas de pacientes.

Análisis estadístico

La información de las encuestas fue introducida en la base de datos desarrollada especialmente para el estudio en la plataforma de Microsoft Excel®. Los cuestionarios que no estuvieron completamente llenos o con respuestas en blanco, fueron ignorados. Las variables cualitativas se midieron con porcentajes, y las variables cuantitativas con media y desviación estándar como medidas de tendencia central.

Para estimar las posibles asociaciones entre variables cualitativas se usó la prueba de chi-cuadrado. Para comparar las variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student. Para todas las pruebas utilizadas, se considerará significancia estadística con un valor de $p < 0,05$ y con intervalos de confianza al 95%. Además, entre las variables cuantitativas que mostraron asociación significativa, se calculó correlación de Pearson (r) y coeficiente de determinación (r^2). El análisis de los datos se realizó utilizando el programa SPSS® (versión 22).

La transformación de los estados de salud obtenidas en el instrumento EQ-5D™ a medidas de utilidad (QALY-AVAC), se realizó utilizando la calculadora disponible en el sitio web del Núcleo de Evaluación de Tecnologías en Salud (NATS-INC) (8). Esta calculadora se basa en el estudio de Santos y colaboradores (18); quienes emplearon la metodología TTO para obtener un algoritmo de cálculo de utilidades, a través de la aplicación de un modelo de regresión de efectos mixtos a nivel individual sin ningún término de interacción.

Consideraciones éticas

La presente investigación siguió normas internacionales para la investigación en seres humanos (recomendaciones de investigación biomédica de la Asamblea Médica Mundial de Helsinki en 1964, enmendadas en 1989). El proyecto contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos del Hospital Eugenio Espejo, por cuanto el hospital participante no cuenta con comité reconocido por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Por la participación en el estudio, los pacientes no recibieron compensación económica alguna o algún otro estímulo que aliente de manera deliberada su colaboración.

3.3.4. Resultados

Se lograron realizar 57 encuestas a pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión; de los cuales 46 (80,7%) fueron mujeres, y 11 (19,3%) hombres, con una media de edad de 67,77 años con desviación estándar de 9,48; un mínimo de 40 años y un máximo de 80 años. En cuanto a su estado civil, 35 (61,4%) se encontraban casados. Los participantes en su mayoría contaban con escolaridad primaria (incompleta el 40,4% y completa el 29,8%). 34 (59,6%) participantes refirieron padecer de otra enfermedad además de la diabetes mellitus; siendo la más referida la Hipertensión Arterial. En cuanto al antidiabético más utilizado por los pacientes, 29 (50,88%) tomaban metformina, seguido de la combinación de metformina con una gliptina, y metformina más glibenclamida. Estos datos se resumen en la tabla 1.

En relación con los datos económicos investigados; 38 (66,7%) pacientes refirieron no trabajar; 28 (49,1%) mencionaron percibir menos de una remuneración básica para el año de aprobación del estudio (equivalente a 375 dólares americanos); y cuyos hogares recibían sus ingresos principalmente de un solo miembro de la familia (63,2% de encuestados). Estos datos se observan en la tabla 2.

En cuanto a las 5 dimensiones que componen el instrumento de calidad de vida EQ-5D-5L; 51 (89,5%) participantes no refirieron problemas en el cuidado y arreglo personal, 50 (87,7%) no manifestaron problemas para realizar actividades cotidianas, 27 (47,4%) no manifestaron padecer dolor al momento de la entrevista, y 31 (54,4%) no expresaron angustia o depresión. Convirtiendo estos valores a la codificación de

estados de salud, se obtuvieron 25 estados; siendo el más frecuente el 11111 en 16 (28,1%) participantes, que equivale a “ningún malestar” en las cinco dimensiones estudiadas. Estos datos pueden visualizarse en las tablas 3 y 4.

Tabla 1 - Variables sociodemográficas de los participantes

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Mujer	46	80,7%
Hombre	11	19,3%
Estado civil		
Casado	35	61,4%
Divorciado	8	14%
Viudo	8	14%
Soltero	6	10,5%
Instrucción		
Primaria incompleta	23	40,4%
Primaria completa	17	29,8%
Secundaria incompleta	7	12,3%
Secundaria completa	7	12,3%
Superior	3	5,3%
Enfermedades adicionales		
Sí	34	59,6%
No	23	40,4%
Tipo de enfermedad adicional		
Hipertensión arterial (HTA)	12	35,3%%
HTA e hipotiroidismo	8	23,5%
Hipotiroidismo	3	8,8%
Otras enfermedades (artrosis, osteoporosis)	11	32,4%
Antidiabéticos usados		
Metformina	29	50,88%
Metformina+Glibenclamida	6	10,53%
Metformina+Gliptina (sitagliptina – linagliptina)*	7	12,28%
Metformina+otra droga°	5	8,77%
Insulina	5	8,77%
Desconocen/no recuerdan	4	7,02%
Glimepirida	1	1,75%

* 5 pacientes usaron sitagliptina para esta combinación, y 2 usaron linagliptina.

° 4 pacientes usaron insulina para esta combinación, 1 usó glimepirida

Fuente: Datos de la investigación. Elaborado por: Equipo de investigación.

Tabla 2 - Variables económicas en los participantes

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Trabajo		
No trabaja	38	66,7%
Privado	9	15,8%
Público	1	1,8%
Otro	9	15,8%
Ingresos económicos		
Menos de 375 USD*	28	49,1%
376 a 700 USD	16	28,1%
Mayor a 700 USD	8	14%
Otro valor	5	8,8%
Miembros del hogar que perciben ingresos		
1 miembro	36	63,2%
2 miembros	13	22,8%
3 o más	8	14%

* Para el año de aprobación de este estudio (2017), el salario básico en Ecuador era de este valor.

Fuente: Datos de la investigación. Elaborado por: Equipo de investigación.

En cuanto a la salud en el día de la entrevista registrado mediante la EVA, se obtuvo una media de 74,47 sobre 100, valor mínimo de 40 y máximo de 100, y una desviación estándar de 18,339. El valor de cada QALY asociado a los estados de salud obtenidos en cada participante, se obtuvo mediante la calculadora mencionada en la metodología; observándose un QALY promedio en este grupo de 0,708 con desviación estándar de 0,276.

Para identificar asociación estadística entre variables, se transformó la variable “estados de salud” en dicotómica; donde el código 11111 equivale a la categoría “sin problemas de salud”, y los demás códigos se equipararon a la categoría “con problemas de salud”. Al buscar su asociación mediante la prueba de chi cuadrado con las variables sexo, instrucción, estado civil, presencia de otras enfermedades, tipo de trabajo, salario y número de miembros del hogar que perciben los ingresos económicos; sólo se identificó asociación estadística con esta última variable (Tabla 5).

Tabla 3 - Frecuencia de problemas reportados en las dimensiones EQ-5D-5L

Dimensión EQ-5D-5L		Frecuencia	Porcentaje
Movilidad	Sin problemas	35	61,4%
	Leves problemas	16	28,1%
	Moderados problemas	6	10,5%
	Graves problemas	0	-
	No puede caminar	0	-
Autocuidado	Sin problemas	51	89,5%
	Leves problemas	4	7%
	Moderados problemas	2	3,5%
	Graves problemas	0	-
	No puede	0	-
Actividades diarias	Sin problemas	50	87,7%
	Leves problemas	3	5,3%
	Moderados problemas	3	5,3%
	Graves problemas	0	-
	No puede	1	1,8%
Dolor/Malestar	Sin dolor	27	47,4%
	Leve dolor	15	26,3%
	Moderado dolor	13	22,8%
	Fuerte dolor	1	1,8%
	Extremo dolor	1	1,8%
Ansiedad/Depresión	Sin angustia	31	54,4%
	Leve angustia	15	26,3%
	Moderada angustia	9	15,8%
	Muy angustiado	2	3,5%
	Extremadamente angustiado	0	-

Fuente: Datos de la investigación. Elaborado por: Equipo de investigación.

Dado que las variables salud en el día de la entrevista (determinado mediante la EVA), y edad se encuentran medidas de manera cuantitativa; se buscó asociación estadística entre ellas mediante una prueba t, encontrándose asociación con significancia estadística (t: 53,924, $p < 0,001$, IC al 95% 65,254-70,290). Se calculó también el coeficiente de correlación de Pearson, el cual también tuvo significancia estadística (r: -0,292, $p: 0,027$) aunque en un nivel débil. Además, se calculó el coeficiente de determinación (r^2), cuyo valor fue de 0,085; es decir el 8,5% de la calidad de vida expresada mediante la EVA se debería a la edad.

Tabla 4 - Estados de Salud EQ-5D-5L

Estado de Salud	Frecuencia	Porcentaje	QALY
11111	16	28,1	1
11112	4	7,0	0,801
11113	2	3,5	0,756
11114	1	1,8	0,851
11121	4	7,0	0,787
11122	4	7,0	0,737
11123	1	1,8	0,692
11132	2	3,5	0,634
11321	1	1,8	0,603
21111	4	7,0	0,731
21121	2	3,5	0,667
21122	2	3,5	0,617
21123	1	1,8	0,572
21131	2	3,5	0,564
21132	1	1,8	0,514
21133	1	1,8	0,469
21152	1	1,8	0,681
21331	1	1,8	0,380
22133	1	1,8	0,357
31234	1	1,8	0,223
32131	1	1,8	0,209
32232	1	1,8	0,061
32233	1	1,8	0,016
33343	1	1,8	-0,008
33533	1	1,8	0,008
Total	57	100,0	0,708*

* El valor 0,708 corresponde a la media de QALY alcanzado en el grupo de estudio.

Fuente: Datos de la investigación. Elaborado por: Equipo de investigación.

Tabla 5 - Asociación estadística entre Estados de Salud y las demás variables cualitativas estudiadas

Variable	Chi cuadrado	p
Sexo	0,04	0,948
Instrucción	6,599	0,159
Estado civil	1,400	0,706
Presencia de otras enfermedades	0,075	0,784
Tipo de trabajo	0,681	0,878
Salario	7,251	0,064
Miembros del hogar que perciben ingresos	14,103	0,001

Fuente: Datos de la investigación. Elaborado por: Equipo de investigación.

3.3.5. Discusión

Son pocos los estudios reportados a nivel regional respecto a la calidad de vida en pacientes diabéticos, y sus factores asociados. La mayor evidencia corresponde a Norteamérica, países europeos y asiáticos; lo cual puede influir en el contraste de información por el contexto de cada uno de ellos.

Varios estudios en el contexto latinoamericano y mundial reportan una media de edad de los pacientes evaluados superior a los 60 años, similar a lo identificado en este estudio. (19–21) Otras experiencias muestran medias de edad inferiores a los 60 años (22,23), e inclusive los estudios realizados en España por Collado y colaboradores, y en India por Parikh y Patel (24,25) utilizaron grupos etarios a partir de los 18 años; sin embargo, la mayor cantidad de participantes en estos estudios (alrededor del 50% o más), correspondía a individuos de más de 60 años. En una experiencia realizada en Brasil por Tonetto y colaboradores (26); se mostró que conforme aumentaba el nivel de complejidad de la unidad de salud que atendía a los pacientes su edad se incrementaba; siendo la unidad de atención de salud de segundo nivel la que mostró la media de edad más alta (63,95 años), en comparación con las unidades de primero y tercer nivel; lo cual es concordante con lo encontrado en este estudio realizado en una unidad de salud de segundo nivel en Quito-Ecuador.

En relación a otras variables como sexo, estudios realizados en Reino Unido (22), España-Navarra (19), Paraguay (23), Canadá (21) y Brasil (26); muestran que el mayor número de participantes fue de sexo masculino; mientras que datos similares a esta investigación donde predomina el sexo femenino se reportaron en una investigación a nivel de pacientes atendidos en 29 centros de atención primaria

españoles (20), en otra en Perú (27); y el así como en un estudio realizado en la India donde se reportó una proporción de mujeres del 60.3% (25). Tomando como referencia los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición – ENSANUT – realizada en Ecuador y cuyos datos fueron publicados en 2014 (17), donde se cuantificó los niveles de glucemia séricos para rangos de diabetes (≥ 126 mg/dl), se encuentra que en el grupo de edad de 50 a 59 años el porcentaje de individuos con diabetes correspondería en un 65,67% al sexo femenino, y se destaca que pasados los 60 años estos valores deberían aumentar.

En cuanto al estado civil, se encontró que el predominante fue el de casado (61,4%); similar a lo reportado por Brítez y Torres en su estudio en Paraguay (64,36%) (23) y por Oliveros y colaboradores en su experiencia en Perú (70,3%) (27); mientras que fue algo superior a lo reportado en las unidades de salud de segundo nivel del estudio brasileño (40%) (26).

La escolaridad predominante fue la primaria completa e incompleta; lo cual es similar a lo reportado por Oliveros y colaboradores. En el estudio realizado en Paraguay, la escolaridad predominante fue la secundaria.

El estudio en India de Parikh y Patel (25) reportó que el 58,1% de sus 358 participantes presentó alguna comorbilidad adicional; mientras que en el estudio realizado en 888 pacientes atendidos en consultas de atención primaria en España (20) más del 50% de participantes presentó alguna comorbilidad, destacándose la Hipertensión Arterial, Hiperlipemia y Síndrome de resistencia a la Insulina. En este estudio los resultados fueron similares, pues más de la mitad de sus participantes presentó alguna comorbilidad, predominando la Hipertensión Arterial y el Hipotiroidismo.

En este estudio metformina fue el antidiabético que reportó más uso por los pacientes, seguido por la combinación entre metformina y gliptina (sitagliptina con mayor frecuencia), y en tercer lugar la asociación metformina y glibenclamida. Sin que se especifique el antidiabético oral más usado; en los estudios de Brítez y Torres (23), Matza y colaboradores (22) y Mata Cases y colaboradores (20) fueron los antidiabéticos orales los medicamentos más utilizados por los pacientes evaluados.

Analizando las variables económicas de los 57 participantes en este estudio, destacó que el 66,7% refirió no trabajar, y el 49,1% mencionó recibir ingresos (en dólares americanos) menores al equivalente a un salario básico de Ecuador. En estudio realizado en Reino Unido con 25 participantes (22) evidenció resultados opuestos, pues el 44% de sus participantes refirió tener un empleo a tiempo completo. En los 53 participantes del estudio realizado por Tonetto y colaboradores en la ciudad de Ribeirão Preto-Brasil (26), el 47,4% refirió ser jubilado/pensionista y el 36,8% trabajador activo, con apenas el 10,5% de participantes que manifestó ser desempleado. La investigación realizada en Lima-Perú por Oliveros y colaboradores en 330 pacientes (27), encontró que el 55,8% de sus participantes no se encontraba con empleo al momento del estudio, y que el 51,5% de los estudiados tenía ingresos económicos entre 232 USD y 464 USD. En ninguno de estos estudios se especificó el número de miembros del hogar que perciben ingresos económicos.

Al realiza el análisis de los estados de salud del instrumento EQ-5D-5L aplicado a los 57 participantes de este estudio, apenas el 28,1% de participantes no manifestó algún malestar en las cinco dimensiones evaluadas; mientras que en la investigación de Collado y colaboradores (24) con la participación de 1857 personas con diabetes mellitus tipo 2 de diferentes regiones de España, el 36,66% reportó un estado de salud perfecto (código 11111), con el limitante que estos datos corresponden a una población entre los 18 años y 90 años o más. Además, en esta investigación la dimensión con el mayor efecto techo fue la de autocuidado (76,4%), y la de menor efecto techo fue dolor/disconfort (45,6%); coincidiendo en estas dimensiones a lo reportado en este estudio. Hervás y colaboradores (19) al aplicar este instrumento a 95 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Navarra-España y con un promedio de edad similar a este estudio, coinciden en cuanto a la identificación de la dimensión de “autocuidado” como la de mayor efecto techo, seguidas en orden decreciente por las dimensiones actividades diarias, movilidad, ansiedad/depresión y finalmente dolor/malestar. El puntaje promedio en la Escala Visual Analógica (EVA) de estos participantes fue 64,6 puntos; la cual es 9,87 puntos menor a la de este estudio. La investigación en India de Parikh y Patel (25) realizada en 358 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en relación a los resultados del instrumento EQ-5D-5L y la EVA es muy coincidente con el presente estudio; pues mantiene a la dimensión autocuidado como la de mayor efecto techo, es decir que no se reporta compromiso de salud alguno

(86,8%), y al dolor/discomfort como la de menor efecto techo (46,6%); además con una media en la EVA de $78,83 \pm 15,02$, el cual es algo mayor al de este estudio ($74,47 \pm 18,34$). El estudio realizado en Canadá por McClure y colaboradores en 1927 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (21), en relación al presente estudio reporta un valor menor de participantes con un estado de salud perfecto ($11/111=15,9\%$); sin embargo, la media obtenida en la EVA es un poco mayor ($79 \pm 17,1$).

Al contrastar los valores de este estudio obtenidos en el escore EQ-5D-5L y convertidos a medidas de utilidad expresadas como AVAC-QALY, se muestran menores a los resultados obtenidos en estudios realizados en pacientes diabéticos tanto en España en el estudio de Collado y colaboradores (QALY promedio de 0,742) (24); así como a los reportados en Suecia por Kiadaliri y colaboradores (QALY promedio de 0,88) (28). Debe mencionarse que los resultados españoles se obtuvieron con la aplicación del instrumento de EuroQol de 5 niveles (5L), y el sueco fue con el de 3 niveles (3L).

Cuando se realizó el análisis de asociación entre calidad de vida y sus posibles factores asociados, en este estudio apenas se evidenció una aparente asociación con el número de miembros de la familia de los participantes que perciben ingresos económicos y con la edad de los pacientes estudiados. En el estudio de Mata Cases y colaboradores (20) se encontraron asociaciones entre una mejor cuantificación de la calidad de vida y variables como sexo (mejor en hombres), edad (mejor en pacientes más jóvenes), sin complicaciones asociadas a diabetes, no obesidad y sin tratamiento con insulina. Mientras que en la experiencia de Parikh y Patel (25), entre los escores obtenidos en el EQ-5D-5L y el valor obtenido en la EVA existió una asociación estadística negativa con las variables edad (menores escores a mayor edad), sexo (menor escores en varones), presencia de comorbilidades, y no control de la diabetes.

3.3.6. Conclusiones

Considerando el resultado global del escore EQ-5D-5L, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 participantes en este estudio reportan mejor nivel de calidad de vida en comparación a países con niveles económicos superiores, como es el caso de España y Canadá. En el análisis por dimensiones, los pacientes tienen un comportamiento similar a otros en diferentes contextos, en cuanto a la dimensión con

mejor valoración en calidad de vida (autocuidado), y la con el menor valor (dolor/disconfort); así como promedios muy similares en los puntajes obtenidos en la escala visual analógica. La aparente poca asociación de la calidad de vida con otros factores socioeconómicos, podría relacionarse con el pequeño número de participantes en el estudio, por lo que es recomendable una nueva experiencia con un mayor número de individuos y en diferentes unidades de salud.

Las medidas de utilidad (QALY) se muestran menores, lo cual puede explicarse en parte por el algoritmo de cálculo; así como al número de individuos estudiados; convirtiéndose esta en una limitación del presente estudio. Se requeriría realizar un estudio de validación del mencionado algoritmo de cálculo para Ecuador para un número mayor de pacientes. Su principal limitación radica en que por el momento no existe un modelo de entrecruzamiento (crosswalk) entre los datos de utilidad de los valores del EQ-5D-3L obtenidos en la población ecuatoriana, hacia los estados de la versión 5L de este instrumento; por lo que esto requiere futuras investigaciones para realizar mejores comparaciones entre países y grupos de pacientes que han utilizado la versión 3L para estimar las utilidades, y no la versión 5L.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Édgar León Segovia, Director de Docencia del Hospital Un Canto a la Vida en el año 2018, por su apoyo para la realización de este estudio.

Conflictos de interés

El equipo de investigación declara que no existe ningún conflicto de interés potencial o evidente al momento de realizar esta investigación.

3.3.7. Referencias Bibliográficas.

1. Millán J, Palés J, Morán J. Principios de Educación Médica. Desde el grado hasta el desarrollo profesional. Primera ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015. 732 p.
2. Davins Miralles J. Gestión de la calidad. In: Casado V, Calero S, Cordon F, Ezquerro M, García L, García G, et al., editors. Tratado de Medicina Familiar y Comunitaria Volumen I. Segunda ed. Barcelona: Editorial Médica Panamericana; 2012. p. 1283.
3. Reyes H. Introducción a la evaluación económica de tecnologías en salud. In: Ruiz Morales Á, Gómez-Restrepo C, editors. Epidemiología Clínica Investigación Clínica Aplicada. Segunda ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 625.
4. Rascati KL. Essentials of Pharmacoeconomics. Second. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 1–295 p.
5. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Third. New York: Oxford University Press; 2005. 1–379 p.
6. Soto Álvarez J. Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: Principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria. Primera ed. Springer, editor. Madrid; 2012. 1–328 p.
7. Ruiz Morales Á, Gómez-Restrepo C. Sección 5: Análisis Económicos y evaluación de la tecnología. In: Epidemiología Clínica Investigación Clínica Aplicada. Segunda. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 643.
8. Instituto Nacional de Cardiología-INC. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS-INC) [Internet]. Estudo QALYBrasil. 2019 [citado 2019 Dic 10]. Disponible en: http://natsinc.org/wpress/euroqol/?page_id=767
9. van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 21. 2015;(Octubre).
10. Cabasés JM. El EQ-5D como medida de resultados en salud The EQ-5D as a measure of health outcomes. Gac Sanit. 2015;29(6):401–3.

11. Kind P, Leese B, Hardman G. Demonstrating the value of EQ-5D as a tool for monitoring health status in primary care. 1997;
12. Herdman, M; Badia, X; Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en Atención Primaria. *Aten Primaria*. 2001;28(6):425–9.
13. Grandy S, Fox KM. EQ-5D visual analog scale and utility index values in individuals with diabetes and at risk for diabetes: Findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2008;6:18. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2266905&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Pan CW, Sun HP, Wang X, Ma Q, Xu Y, Luo N, et al. The EQ-5D-5L index score is more discriminative than the EQ-5D-3L index score in diabetes patients. *Qual Life Res* [Internet]. 2014;1767–74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25540029>
15. Mulhern B, Meadows K. The construct validity and responsiveness of the EQ-5D, SF-6D and Diabetes Health Profile-18 in type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2014;12(1):42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661350>
16. Vandenbroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007;18(6):805–35.
17. Freire W, Belmont P, Gómez L, Mendieta M, Monge R, Piñeiros P, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. ENSANUT-ECU 2012. Tomo I. 2014. 718 p.
18. Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States. *Med Decis Mak* [Internet]. 2016 Feb 22;36(2):253–63. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X15613521>
19. Hervás A, Zabaleta A, De Miguel G, Beldarrain O, Díez J. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30(1):45–52.

-
20. Mata Cases M, Roset Gamisans M, Badia Llach X, Antoñanzas Villar F, Ragel Alcázar J. [Effect of type-2 diabetes mellitus on the quality of life of patients treated at primary care consultations in Spain]. *Aten primaria* [Internet]. 2003;31(8):493–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12765587>
21. McClure NS, Sayah F Al, Ohinmaa A, Johnson JA. Minimally Important Difference of the EQ-5D-5L Index Score in Adults with Type 2 Diabetes. *Value Heal* [Internet]. 2018;21(9):1090–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.02.007>
22. Matza LS, Boye KS, Stewart KD, Curtis BH, Reaney M, Landrian AS. A qualitative examination of the content validity of the EQ-5D-5L in patients with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2015;13(1):1–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12955-015-0373-7>
23. Brítez M, Torres de Taboada E. Quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Del Nac*. 2017;9(1):78–91.
24. Mateo DC, Gordillo MAG, Olivares PR, Adsuar JC. Datos normativos del EQ-5D-5L en pacientes diabéticos de España. *Nutr Hosp*. 2015;32(4):1595–602.
25. Parikh P, Patel V. Health-related Quality of Life of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus at A Tertiary Care Hospital in India Using EQ 5D 5L. *Indian J Endocr Metab*. 2019;(23):407–11.
26. Tonetto IF de A, Baptista MHB, Gomides D dos S, Pace AE. Quality of life of people with diabetes mellitus. *Rev da Esc Enferm*. 2019;53:1–8.
27. Oliveros-Lijap L, Ávila-Espinoza P, Ulloa V, Bernabe-Ortiz A. Calidad de vida en pacientes con neuropatía diabética periférica: estudio transversal en Lima, Perú. *Acta Med Peru* [Internet]. 2018;35(3):160–7. Disponible en: www.optum.com/optum-outcomes/what-we-do/
28. Kiadaliri AA, Eliasson B, Gerdtham U-G. Does the choice of EQ-5D tariff matter? A comparison of the Swedish EQ-5D-3L index score with UK, US, Germany and Denmark among type 2 diabetes patients. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2015;13(1):145. Disponible en: <http://www.hqlo.com/content/13/1/145>

3.4. Artículo 4

Análisis farmacoeconómico de sitagliptina asociada a metformina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: un estudio de costo-efectividad

Rojas Giovanni¹, Nunes Altacílio²

1. Médico Familiar - Docente, Universidad Central del Ecuador; Programa de Doctorado en Salud Pública - Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo – Brasil
2. Docente, Departamento de Medicina Social, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo – Brasil

3.4.1. Resumen.

Objetivo: Valorar la costo-efectividad y costo-utilidad de sitagliptina asociada a metformina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en un Hospital semiprivado con relación a la metformina y glibenclamida para el año 2019, en el Sistema Público de Salud (SPS) de Ecuador.

Métodos: Estudio de costo-efectividad considerando como desenlaces la probabilidad de muerte cardiovascular y QALY como medida de utilidad, estimando costos médicos directos en dólares americanos por un modelo de “caso tipo” desde la perspectiva del tercer pagador. Los resultados se presentarán como razón de costo-efectividad incremental (ICER). Se realizó un análisis de sensibilidad de una y dos vías con diagramas de tornado.

Resultados: Los costos médicos directos fueron menores en el Hospital en relación con el SPS de Ecuador. Considerando los fármacos metformina-sitagliptina, el costo total fue US\$ 35,69 menor en el hospital (US\$ 880,38) respecto al comparador (US\$ 916,07). El mayor porcentaje de los costos médicos directos corresponde a los medicamentos (entre el 63,94% y 84,65%). Se obtuvo en el HUCV un ICER de US\$ -19131,61 y US\$ -1621,85 en el SPS. Además, el costo por cada QALY ganado fue de

US\$ 611,11. El análisis de sensibilidad mostró que la probabilidad de uso de los fármacos y el riesgo relativo de muerte cardiovascular asociada a dicha prescripción, fueron los parámetros que más afectaron el modelo.

Conclusiones: La terapia combinada metformina-sitagliptina en comparación con metformina-glibenclamida mostró no ser costo-efectiva en el HUCV. En cambio, sí mostró ser altamente costo-útil.

Palabras clave: costo-efectividad, costo-utilidad, QALY, diabetes mellitus tipo 2.

3.4.2. Introducción.

La Federación Internacional de Diabetes (FID) en su informe del 2019 estima que el 9,3% (aproximadamente 463 millones) de adultos a nivel mundial tienen diabetes. El 79,4% de estos adultos viven en países de ingresos medios y bajos, y si la tendencia de crecimiento continua, para el año 2045 se estima que 700 millones de adultos tendrán diabetes, sobre todo en los países con los ingresos antes descritos. El gasto debido a la diabetes tiene un impacto significativo en los presupuestos en salud de todo el mundo (1). La carga económica de la diabetes mellitus es significativa en los sistemas sanitarios. La evidencia reporta que este impacto económico es mayor en los países en desarrollo que en los desarrollados.

En América Latina y el Caribe se reportan costos para la atención médica de estos pacientes comprendidos entre el 2,5% y 15% del gasto total en salud (2). De esos costos, el rubro concerniente a medicamentos es uno de los más representativos. En una experiencia latinoamericana, este rubro correspondía al 43% de los costos directos de atención de estos pacientes (3). Para el año 2019, se estima que en la región de Sudamérica y El Caribe el gasto sanitario total relacionado con la diabetes será de 69,7 mil millones de US\$, el equivalente al 9,2% del total mundial. Es probable que estos valores suban en la región en un 15,3% en 2030, y en un 22,9% en 2045. Esta región destina en promedio el 19,4% del gasto total en salud para diabetes, constituyéndose en el porcentaje más alto dentro de las regiones de la FID. Se espera que el impacto económico de la diabetes siga creciendo (1).

Puede considerarse a la diabetes un ejemplo de inequidad global, donde personas de muchos países con altos ingresos pueden acceder a los últimos avances en medicamentos, herramientas y atención a un costo inmediato bajo o nulo, mientras que quienes viven en países de ingresos bajos y medios aún enfrentan excesivas dificultades para su acceso.(1) La disponibilidad de medicamentos es solo un factor que afecta el acceso: el costo de los medicamentos influye en la posibilidad que tienen las personas de pagar su tratamiento. Diferentes estudios han demostrado que el costo de los medicamentos para la diabetes está en aumento (4).

En el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 existen suficientes recomendaciones basadas en la evidencia respecto a que metformina es la droga de primera elección (5,6); sin embargo, persiste alguna controversia en cuanto a la droga de elección para ser administrada de manera conjunta con metformina, cuando no se consiguen metas de control en estos pacientes. Un metaanálisis que comparó nueve familias de antidiabéticos considerando desenlaces clínicos como mortalidad cardiovascular así como sus reacciones adversas (hipoglicemia y efectos sobre el peso corporal), no evidenció diferencias significativas entre ellas, por lo que recomienda basarse en las características específicas de los pacientes para prescribir un segundo antidiabético (7).

Existen argumentos a favor y en contra para el uso de las sulfonilureas (8,9). Es así como en la guía de práctica clínica de diabetes mellitus tipo 2 publicada por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, se recomienda prescribir como segundo antidiabético oral una sulfonilurea de segunda o tercera generación (como gliclazida o glimepirida); aunque al no constar estas drogas dentro de la Novena Revisión del Cuadro Básico de Medicamentos del Ecuador, no podrían ser prescritas en las unidades de salud públicas. La droga de esta familia que consta en este cuadro es glibenclamida, la cual se asocia a mayor riesgo de hipoglicemia, y no debería emplearse en mayores de 65 años, o pacientes con alteración renal y/o hepática (5).

En las recomendaciones de la American Diabetes Association de los años 2019 y 2020 para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (6,10), se establece que la adición de una segunda droga se basará en las características clínicas del paciente (presencia de enfermedad cardiovascular o alto riesgo de padecerla, otras comorbilidades); riesgos para efectos adversos específicos de ciertas drogas (seguridad y tolerabilidad), el costo y las preferencias del paciente. Fármacos

como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) o los inhibidores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1i) son recomendados preferentemente en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con alto riesgo de padecerla; sin embargo, su mayor costo limitaría su acceso. En este sentido, drogas como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4i), sulfonilureas y tiazolinedionas se muestran como una alternativa más económica.

Estudios de costo-efectividad realizados en Colombia, Suiza y Bélgica donde se estimó la costo-efectividad y costo utilidad de inhibidores DPP-4 versus sulfonilureas; mostraron que las primeras tuvieron mejores resultados (11–13). En la experiencia colombiana, fue linagliptina la droga que mostró mejor desempeño; mientras que en los estudios suizo y belga fue sitagliptina quien tuvo mejor costo-efectividad, además que utilizaron a los años de vida ajustados por calidad (AVAC o QALY en inglés) como desenlace principal.

De esta manera en el presente estudio se busca establecer la costo-efectividad de sitagliptina asociada a metformina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Un Canto a la Vida (HUCV) - Quito, Ecuador con relación a la combinación metformina-glibenclamida para el año 2019. Como hallazgo adicional, se determinará la costo-utilidad del uso de metformina-sitagliptina con relación a la prescripción realizada en el Sistema Público de Salud (SPS) de Ecuador. Este artículo constituye la parte final de un proyecto de investigación en farmacoeconomía y evaluación de tecnologías sanitarias.

3.4.3. Métodos.

Diseño de estudio

Se estudiaron a los inhibidores DPP-4 por ser el grupo farmacológico de segunda línea con menor costo fuera de las sulfonilureas, y dentro de ellas a sitagliptina por ser de la que más evidencia se encuentra en la literatura. Se realizó un estudio de costo-efectividad considerando como desenlace principal la probabilidad de muerte cardiovascular asociada a la prescripción de sulfonilureas o inhibidores DPP-4 de manera conjunta con metformina según lo reportado en la literatura (7). Para la determinación de costo-utilidad se usó como denominador a los AVAC-QALY. En

ambos casos se siguieron las directrices de Drummond y colaboradores y Rascati, K. (14,15). Para la presentación de los resultados se consideraron las recomendaciones de la iniciativa CHEERS (16).

Estimación de costos

Inicialmente, se realizó una evaluación económica parcial (análisis de costos médicos directos para una atención ambulatoria, medidos en dólares americanos); siguiendo la clasificación de costos expuesta por Rascati, K (14), y bajo las directrices de Drummond y colaboradores (15); donde se consideró el modelo de “caso tipo” para lo que se utilizaron las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la atención de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de Ecuador (5,17). Se consideró cada evento como de reciente diagnóstico y con seguimiento de un año.

Perspectiva

Los costos de atención de los pacientes se estimaron desde la perspectiva del tercer pagador, es decir desde el punto de vista del proveedor y financiador de las prestaciones de salud (tarifario de prestaciones del Hospital Un Canto a la Vida en Quito-Ecuador, catalogado como hospital semiprivado de una organización no gubernamental), y se contrastaron con los costos de atención en el Sistema Público de Salud (SPS) de Ecuador a través de su tarifario (18). El valor de los medicamentos fue extraído de los precios de la farmacia del hospital, y para el SPS se usó la base de datos del Consejo Nacional de Fijación y Revisión de Precios de Medicamentos de Uso y Consumo Humano actualizado a agosto del 2019 (19).

Para establecer el costo de los medicamentos se utilizó la dosis diaria definida (DDD) por la Organización Mundial de la Salud, entendiéndose como la dosis de mantenimiento promedio asumida por día para un medicamento utilizado para su principal indicación en adultos (20,21). En el caso de metformina se asumió que el caso-tipo inició esta droga desde el diagnóstico, mientras que para glibenclamida y sitagliptina se asumió que la droga se inició después de al menos 3 meses de seguimiento, conforme lo establecen las respectivas guías clínicas (5,6). Los valores

obtenidos fueron registrados en la base de datos de Microsoft Excel® diseñada para el estudio.

Análisis de los datos

Los resultados se presentarán como índices de costo-efectividad y costo-utilidad incremental (ICER e ICUR, respectivamente), para cuyo cálculo se utilizó el método disponible en Drummond y colaboradores (15) y en el sitio web del Núcleo de Evaluación de Tecnologías en Salud (NATS-INC)(22), conforme a la siguiente fórmula:

(Costo de la intervención-costo control)

Razón costo-utilidad incremental (ICER)= ----- * t

(Desenlace intervención – Desenlace control)

donde la “t” representa el tiempo en el que se medirán los valores para esta razón.

Para estimar el horizonte temporal de los cálculos, se tomó en cuenta datos recientes sobre la expectativa de vida de la población ecuatoriana publicados por el Banco Mundial (23), y que corresponde a 76,8 años; así como la media de edad de los pacientes diabéticos atendidos en el Hospital base de este estudio (67,77 años) cuantificada en otra experiencia de los autores aún no publicada (24). También se consideró la reducción en esta expectativa de vida en base a la presencia de diabetes, y que en personas de 65 años equivale a 4,8 años conforme la publicación de DiAngelantonio y colaboradores (25). De esta forma se estimó en 4.23 años la expectativa de vida para los cálculos respectivos.

El árbol de decisión elegido como modelo de análisis se elaboró utilizando el programa Microsoft Excel® con la adición del complemento TreePlan®. En cada rama de decisión se incluyeron los valores de costos, utilidad medidas como AVAC/QALY, probabilidad de recibir la intervención, y como medida de efectividad principal el riesgo mortalidad cardiovascular de las intervenciones reportado en el meta-análisis de Palmer S. y colaboradores (7). Este modelo consideró los siguientes escenarios posibles tanto para los pacientes atendidos en el HUCV como para el SPS: 1) Pacientes diabéticos tipo 2 tratados con metformina/glibenclamida, 2) pacientes

diabéticos tipo 2 tratados con metformina/sitagliptina y, 3) pacientes diabéticos tipo 2 que no reciben estos tratamientos.

En cada nodo de decisión se incluyeron los costos de cada escenario (excepto en el de quienes no recibirían ninguna de las alternativas terapéuticas propuestas), las probabilidades de recibir cada una de las intervenciones tomadas de un estudio realizado por los autores y que está en proceso de publicación (24); más los reportados en una tesis de graduación de medicina que se realizó en un hospital de similares características técnicas perteneciente al SPS.(26) Además se incluyeron los valores de utilidad estimados como AVAC/QALY en cada escenario posible; tanto de los obtenidos por los autores en el proyecto en publicación descrito anteriormente, como de los publicados en una tesis de especialidad médica realizada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en unidades ambulatorias de salud pertenecientes al sistema público de salud de Ecuador (27).

Para identificar el umbral de eficiencia de los índices incrementales calculados, se utilizó un criterio de “disponibilidad a pagar” por los beneficios de las nuevas intervenciones conforme al criterio de la Comisión de Macroeconomía y Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que los relaciona con el Producto Interno Bruto (PIB) per cápita de cada país (28).

Se realizó un análisis de sensibilidad de una vía y dos vías con diagramas de tornado considerando todos los factores que determinarían los ICER; tanto en el escenario del HUCV, como en el SPS. Para los costos se consideró una tasa de descuento del 5%; mientras que, para los riesgos relativos y probabilidades de prescripción de las alternativas estudiadas, se emplearon como límites los intervalos de confianza al 95% calculados a partir de los datos disponibles en las referencias respectivas.

3.4.4. Resultados.

En los costos directos de la atención médica sin considerar medicamentos, se encontró que este valor fue US\$ 8,31 superior en el HUCV (US\$ 148,88) en relación con el SPS (US\$ 140,57). Este costo consideró tanto las consultas médicas, como estudios complementarios y de laboratorio requeridos para el seguimiento de un

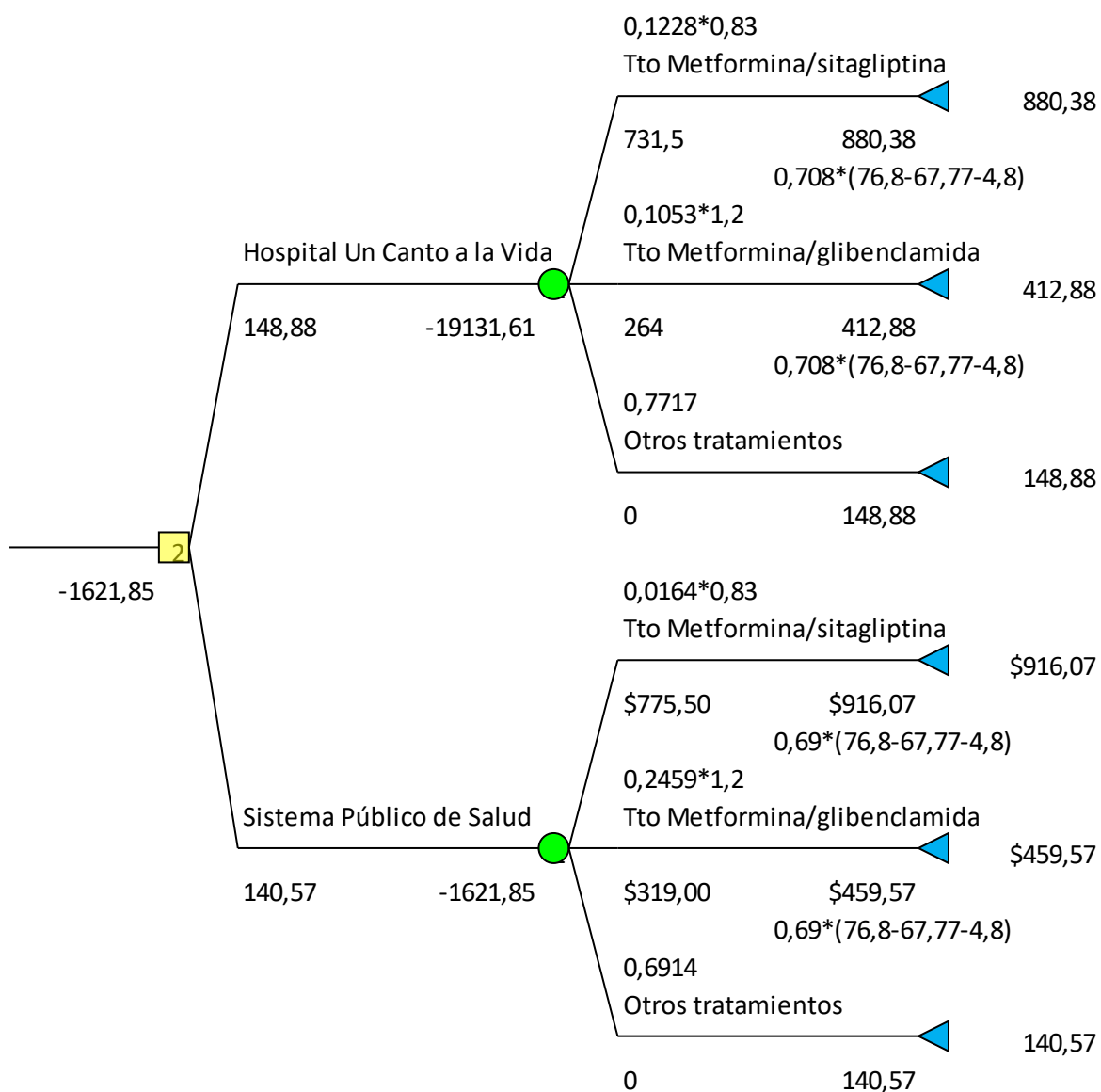
paciente tipo según las recomendaciones de la guía clínica tomada como referencia. Las mayores diferencias se encontraron cuando se tomaron en cuenta para el valor total los costos de los tratamientos. Es así como con la combinación metformina-sitagliptina costó US\$ 35,69 menos en el HUCV (US\$ 880,38 costo total) comparado con el SPS (US\$ 916,07 costo total). De igual manera se encontró un costo menor (de US\$ 46,49) en la combinación metformina/glibenclamida en el HUCV (US\$ 412,88 costo total) en relación con el SPS (US\$ 459,57 costo total). Así se observa que el mayor porcentaje del costo médico directo total de un paciente tipo con diabetes mellitus tipo 2 que inicia su tratamiento y que posteriormente requiere un segundo fármaco, se encuentra en el costo de los medicamentos. En el HUCV este valor corresponde al 63,94% y 83,09% según se utilice la combinación metformina-glibenclamida o metformina-sitagliptina, respectivamente. En cambio, en el SPS, el costo de los medicamentos corresponde al 69,41% u 84,65%, dependiendo de si se prescribiera metformina-glibenclamida o metformina-sitagliptina.

Al realizar los cálculos del índice de costo-efectividad incremental para cada escenario (HUCV y SPS), conforme al modelo de árbol de decisión construido para este estudio (figura1); y tomando en cuenta las modificaciones en el riesgo de muerte cardiovascular asociados a la prescripción de las respectivas combinaciones de fármacos producto de la proporción de prescripciones esperadas en cada escenario; se obtuvo en el HUCV un ICER de US\$ -19131,61 para la respectiva reducción de riesgo; mientras que en el SPS el ICER fue de US\$ -1621,85 (tabla 1). Para estos cálculos no se consideró la rama de decisión referente al uso de otros tratamientos, por no ser parte de los objetivos de esta investigación.

Tomando como referencia que de acuerdo a la Comisión de Macroeconomía y Salud de la OMS los umbrales de coste-efectividad de cada país o región, deberían relacionarse directamente con el valor de su Producto Interior Bruto (PIB) per cápita; con lo que se ha definido que una terapia sería altamente costo-efectiva si su ICER/ICUR está por debajo del valor del PIB per cápita; costo-efectiva si su ICER/ICUR se encuentra entre una y tres veces su PIB per cápita y no costo-efectiva si supera tres veces el PIB per cápita del país (28), y que el último dato del PIB per cápita reportado por el Banco Mundial para Ecuador fue de US\$ 6344,90 correspondientes al año 2018 (29), se estima en US\$ 19034,70 el umbral máximo para aceptar una tecnología en salud. De esta manera, para el HUCV la prescripción de la

asociación metformina-sitagliptina no se muestra como una alternativa costo-efectiva; mientras que para el SPS sí lo sería.

Figura 1 - Árbol de Decisión para el estudio.



Fuente: Datos de la investigación. Elaborado por los autores.

Para realizar el análisis de costo-utilidad y estimar los índices de costo-utilidad incremental (ICUR), la utilidad total para pacientes con diabetes tipo 2 que recibirían atención en el HUCV es de 2,9948 QALY, y en el SPS sería de 2,9187QALY. Además, se calculó que en el HUCV en relación con el SPS se gastarían US\$ 611,11 por cada QALY ganado a lo largo de la expectativa de vida estimada, siendo así una

intervención altamente costo-efectiva en base a los criterios de la respectiva comisión de la OMS. (Tabla 2)

Tabla 1 - Costo-efectividad incremental en cada escenario, de las dos alternativas de terapéutica combinada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Institución	Costos sin fármacos	Costo Met+sit*	Costo Met+glib†	Riesgo de muerte cardiovascular por uso de Met+sit ¹	Riesgo de muerte cardiovascular por uso de Met+glib ¹	Incremento de Costo ΔC	Incremento efectividad ΔE	ICER ΔC/ΔE
Hospital UCV	148,88	731,50	264,00	0,83*0,1228	1,2*0,1053	467,50	-0,024436	-
Sistema Público de Salud	140,57	775,50	319,00	0,83*0,0164	1,2*0,2459	456,50	-0,281468	19131,61 -1621,85

* Met/sit: Metformina más sitagliptina.

† Met/glib: Metformina más glibenclamida

¹ Datos calculados a partir de las referencias 7 y 26, y del artículo Calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 elaborado por los autores, aún no publicado. Riesgo calculado entre el RR de cada combinación farmacológica y la frecuencia de uso en los pacientes.

Fuente: Datos de la investigación. Elaborado por los autores.

Tabla 2 - Costo-utilidad incremental de la combinación metformina - sitagliptina.

Institución	Incremento de Costo al introducir la combinación Met+sit* Met+glib†	Calidad de vida ¹	Expectativa de vida (horizonte temporal del modelo)	Incremento de Costo HUCV vs SPS ΔC	Incremento de utilidad ΔU	ICUR ΔC/ΔE
Hospital UCV	467,50	0,708 QALY	4,23 años	46,53	0,07614	611,11
Sistema Público de Salud	456,50	0,69 QALY	4,23 años			

* Met/sit: Metformina más sitagliptina.

† Met/glib: Metformina más glibenclamida

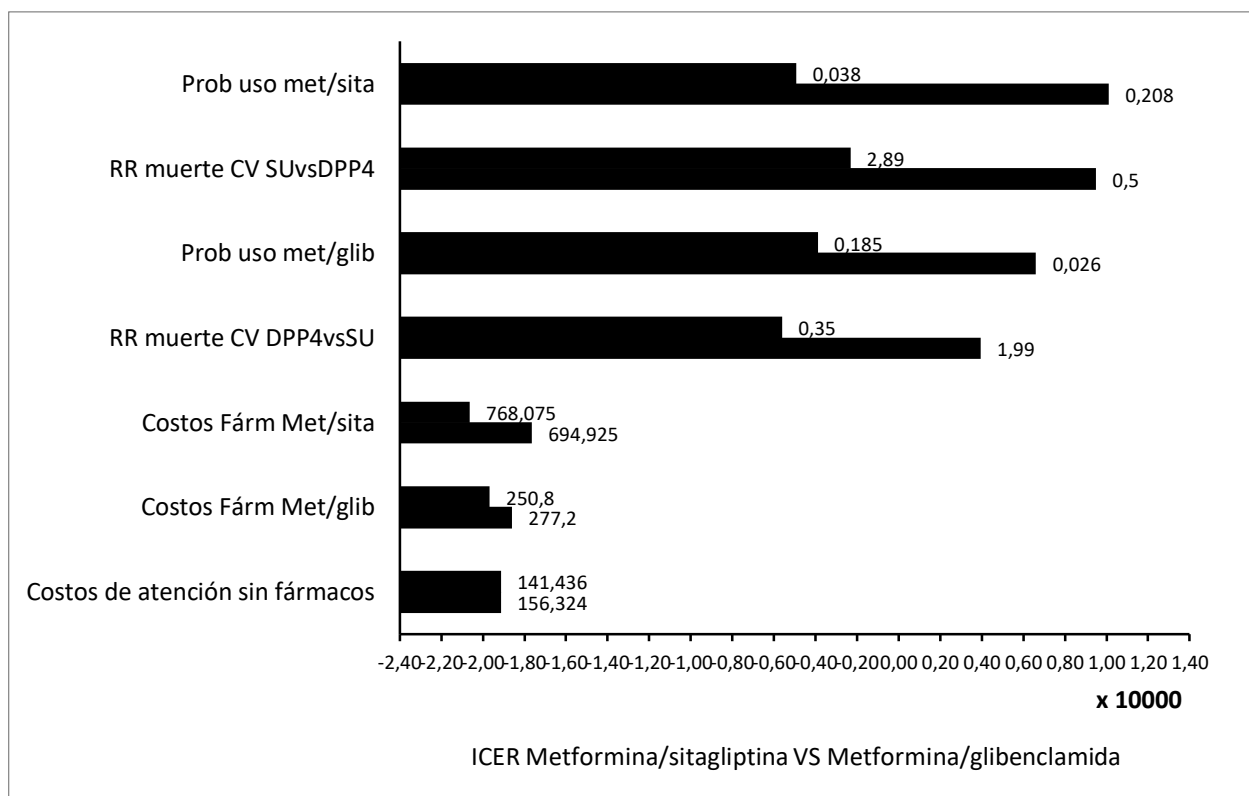
¹ Datos calculados a partir de las referencias 21 y 22, y del artículo Calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 elaborado por los autores, aún no publicado. La utilidad total se obtiene de multiplicar los QALY de cada escenario por la expectativa de vida.

Fuente: Datos de la investigación. Elaborado por los autores.

En el análisis de sensibilidad de una vía, se estimó que la probabilidad de uso de la combinación metformina-sitagliptina y el riesgo relativo de muerte de causa cardiovascular asociada a esta prescripción, son los parámetros que más afectan el modelo en el escenario del HUCV. (Figura 2) En el análisis de dos vías para este escenario, se observa que las variaciones tanto en las probabilidades de prescripción

de la asociación metformina-sitagliptina como metformina-glibenclamida son las que más modificarían los valores del ICER. (Tabla suplementaria 2 y figura suplementaria 1)

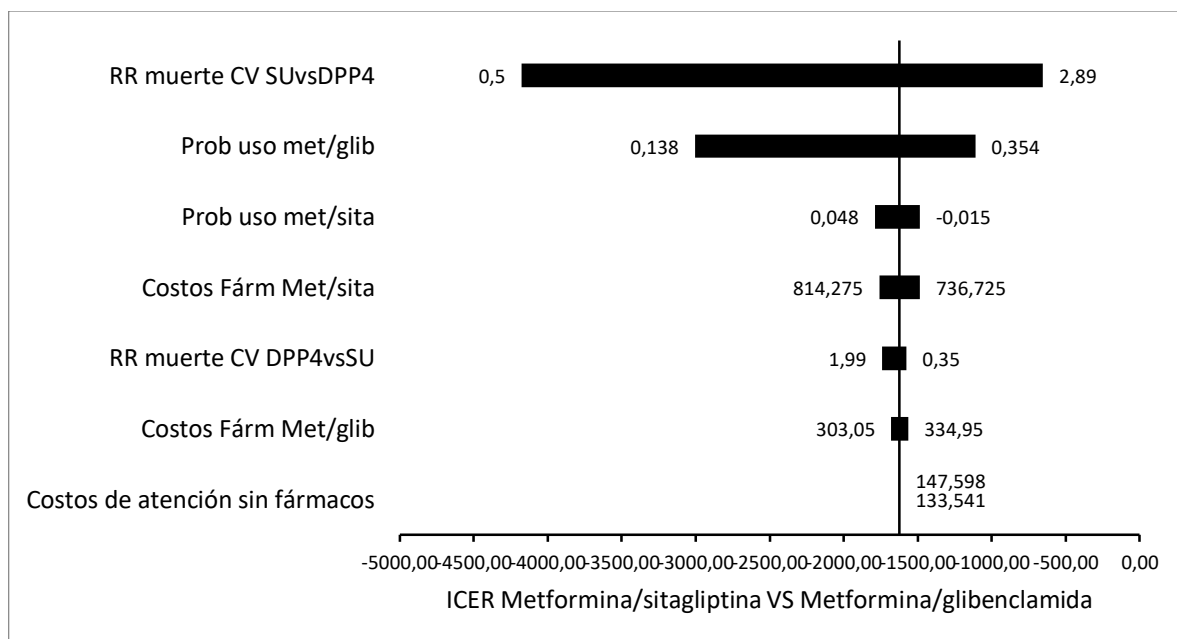
Figura 2 - Análisis de sensibilidad de una vía: Diagrama de tornado, Hospital Un Canto a la Vida.



Fuente: Datos de la investigación. Elaborado por los autores.

En tanto que, en el escenario de uso en el SPS fueron el riesgo relativo de muerte cardiovascular asociado a la prescripción asociada a metformina-glibenclamida versus asociar un inhibidor DPP-4 y, la probabilidad del uso de la combinación metformina-glibenclamida las variables que más modificaron el modelo. (Figura 3) En el análisis de dos vías, las modificaciones en las dos variables antes descritas se mantuvieron como las que más inciden en el valor del ICER de este escenario. (Tabla suplementaria 3 y figura suplementaria 2)

Figura 3 - Análisis de sensibilidad de una vía: Diagrama de tornado, escenario Sistema Público de Salud.



Fuente: Datos de la investigación. Elaborado por los autores.

3.4.5. Discusión

Al determinar la costo-efectividad de la combinación terapéutica metformina-sitagliptina en comparación con metformina-glibenclamida en el HUCV medidos mediante los ICER, esta combinación mostró no ser costo-efectiva ya que superó el límite máximo sugerido por la OMS de 3 veces el PIB per-cápita de un país. Mientras que al aplicar a manera de contraste el modelo de costo-efectividad para un escenario similar en el SPS, la alternativa metformina-sitagliptina fue altamente costo-efectiva. En el análisis de sensibilidad de dos vías, la variable que modificó el ICER en ambos escenarios fue la probabilidad del uso de la combinación metformina-glibenclamida. En la comparación de los dos escenarios para determinar la costo-utilidad, la combinación metformina-sitagliptina demostró ser altamente costo-útil según los mismos criterios de la OMS. Como dato adicional se confirmó que el valor más alto del costo médico directo de la atención de los pacientes diabéticos está en los fármacos prescritos.

Afroz y colaboradores en su estudio realizado en Bangladesh, reportaron que la medicación constituía el 60,7% de los costos directos de la atención de pacientes diabéticos; con un costo anual promedio de US\$ 864,70 por paciente/año en 2017 (30). Este estudio utilizó la técnica de microcosteo “de abajo hacia arriba” y analizó

datos de 1253 pacientes, e incluyó los costos de la atención (ambulatoria y hospitalaria), medicamentos y estudios complementarios. En la descripción de costos de pacientes que no requirieron hospitalización, la medicación representó el 83,5% de un costo directo total de US\$ 409,80 por paciente/año y con costos médicos directos de US\$ 357,80 (equivalentes aproximadamente a 372 dólares en 2019). El porcentaje del costo atribuido a los medicamentos es muy similar al encontrado en este estudio; sin embargo, los costos médicos directos son mucho menores a los reportados por los autores. Esta diferencia pudo deberse a la metodología más precisa para estimar los costos utilizada por Afroz.

En el estudio de Barceló y colaboradores acerca de los costos de la diabetes en Latinoamérica y el Caribe en 2015 (31), basándose en el uso metformina, estimó para la región entre US\$ 11 A US\$ 18 millones el costo total de esta medicación, y modificaciones en su precio podrían ocasionar hasta un 50% de reducción en los costos directos de este estudio latinoamericano. Un limitante para comparar estos datos específicos con nuestro estudio es que no consideró el valor de fármacos en terapia combinada o de nuevos medicamentos. Esto podría justificar que en nuestra investigación el costo de los medicamentos metformina-sitagliptina sobre todo, representen más del 80% de los costos directos reportados. Además, el estudio de Barceló consideró los costos de atenciones de emergencia y de las complicaciones, parámetros no evaluados en este estudio.

Existen estudios que sí consideran a sitagliptina en sus análisis de costo-efectividad. Así tenemos el realizado por Cazarim y colaboradores en 2013 en Brasil donde se evaluó la costo-efectividad de cuatro inhibidores DPP-4 (sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina y linagliptina) con la reducción en la Hemoglobina glicosilada (HbA1c) como desenlace. (32) En este estudio, linagliptina se reportó como el fármaco más barato; mientras que la combinación metformina-sitagliptina reportó un costo de US\$ 598,12 paciente/año. Este valor para el año 2019 sería el equivalente aproximado de US\$ 654; lo cual es al menos US\$ 77 menor a lo reportado en el presente estudio. Esta diferencia puede deberse a que en el estudio de Cazarim no se consideraron en los costos directos los referentes a estudios complementarios y atención médica (emplearon sólo los costos de efectos adversos de drogas), y además que en nuestro estudio para estimar la cantidad de fármacos prescritos se usó el criterio de dosis diaria definida. También luego del análisis de sensibilidad y con una costo-efectividad

incremental de US\$ 1506,75 paciente/año para reducir la HbA1c en 1%, la combinación metformina-sitagliptina fue la más costo-efectiva. En nuestro estudio la costo-efectividad de la referida combinación se evidenció sólo en el escenario del sistema público de salud, y depende de la frecuencia de prescripción del comparador (metformina-glibenclamida), y el riesgo de muerte cardiovascular asociado a esta prescripción.

En una revisión sistemática sobre la costo-efectividad de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2), inhibidores del péptido similar al glucagón (GLP-1) e inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) conducida por Hong y colaboradores (33); reportaron que en 13 de 15 estudios revisados, las nuevas drogas fueron costo-efectivas en relación a sulfonilureas. Además, 7 estudios hacían referencia directa a los inhibidores DPP-4 de donde 5 reportaron que fueron estrategias costo-efectivas con relación a sulfonilureas, y 2 estudios reportaron que no lo fueron. Para sitagliptina versus sulfonilureas se reportó una efectividad incremental de 0,031QALYs y un costo-incremental de 141806 THB (moneda Tailandesa), el equivalente a un ICER (ICUR) de US\$ 139,102 por QALY ganado una vez realizada la conversión de la moneda para el año del estudio (2014). En nuestro estudio se reportó un leve incremento de la utilidad y un ICER (ICUR) ampliamente costo-efectivo pero con un valor mayor por QALY ganado. Como limitantes a considerar de la referida revisión sistemática se mencionan que podrían existir algunos sesgos en los estudios porque fueron financiados por la industria farmacéutica, además que por la diferencia en metodologías para calcular la costo-efectividad no se pudo efectuar un meta-análisis.

Como fortalezas de nuestro estudio, podemos mencionar que constituye el primero reportado a nivel de Ecuador para establecer la costo-efectividad de sitagliptina como terapia combinada con metformina para pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Al identificar los índices de costo-efectividad incremental para esta combinación terapéutica y correlacionarlos con el estándar económico de eficacia establecido por la OMS, brinda a la institución participante información para tomar decisiones respecto a si vale o no la pena recomendar esta alternativa terapéutica a sus pacientes. Además, brinda datos que permitirán replicar esta experiencia en escenarios similares.

Dentro de las limitaciones tenemos que para el análisis se utilizaron medidas de utilidad obtenidas de otro estudio con un número limitado de pacientes, con lo cual esta medida podría haber sido subestimada o sobrestimada. Al usar la metodología del caso-tipo para estimar los costos, no se evidencia el uso real de recursos por los pacientes, como sí lo hacen otras metodologías como el microcosteo por ejemplo. Además, al haberse realizado la comparación solamente con sitagliptina, podría realizarse un nuevo estudio que incluya otros inhibidores DPP-4 comercializados en Ecuador y así confirmar o descartar que esta droga sea la más costo-efectiva de este grupo farmacológico.

3.4.6. Conclusiones.

La generalización de los resultados debe realizarse con cautela, ya que el modelo se diseñó específicamente considerando las características de la institución (sobre todo en costos y medidas de utilidad), y de su comparador (el sistema público de salud). Por lo tanto, diferencias en los costos, frecuencia de prescripción de los fármacos aquí estudiados, o en el número de prestaciones realizadas para la atención de pacientes diabéticos en otras realidades harían menos extrapolables los datos obtenidos en este estudio. Se recomienda seguir directrices generales para la transferencia de los resultados de evaluaciones económicas de un escenario a otro, como las sugeridas por Drummond y colaboradores a través de la realización de modelos de decisión adaptados al contexto de aplicación (15,34).

Agradecimientos

A las autoridades del Hospital Un Canto a la Vida, por su apoyo para la realización de este estudio.

Este estudio fue financiado en parte por la Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

Conflictos de interés

El equipo de investigación declara que no existe ningún conflicto de interés potencial o evidente al momento de realizar esta investigación.

3.4.7. Referencias Bibliográficas.

1. 1. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID. Actualización. [Internet]. Atlas de la Diabetes de la FID. 2019. 1–169 p. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_ES.pdf
2. Rodríguez Bolaños RDLÁ, Reynales Shigematsu LM, Jiménez Ruíz JA, Juárez Márquez SA, Hernández Ávila M. Costos directos de atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México: análisis de microcosteo. *Rev Panam Salud Pública*. 2010;28(6):412–20.
3. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ*. 2003;81(1):19–27.
4. Beran D, Ewen M, Lipska K, Hirsch IB, Yudkin JS. Availability and Affordability of Essential Medicines: Implications for Global Diabetes Treatment. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2018 Aug 16;18(8):48. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-018-1019-z>
5. Ministerio de Salud Pública. Diabetes mellitus tipo 2. Guía de Práctica Clínica. Ministerio de Salud Pública. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2017.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(SUPPL. 1):S1–212.
7. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes a meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(3):313–24.
8. Genuth S. Should sulfonylureas remain an acceptable first-Line add-On to metformin therapy in patients with type 2 diabetes? No, it's time to move on! *Diabetes Care*. 2015;38(1):170–5.
9. Abrahamson MJ. Should sulfonylureas remain an acceptable first-Line add-On to metformin therapy in patients with type 2 diabetes? Yes, they continue to serve us well! *Diabetes Care*. 2015;38(1):166–9.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(SUPPL.1):S1–193.

-
11. Romero M, Marrugo R, Sanchez O, Lopez S, Alvis N. Cost-Effectiveness Analysis Of Using Hypoglycemic Agents (Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin, Glimepiride And Glibenclamide) With Metformin In Diabetes In Colombia. *Value Heal* [Internet]. 2013;16(3):A163. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.03.816>
 12. Brandle M, Chen J, Alemao E, Yin D, Cook J, Szucs T. Cost-effectiveness of adding sitagliptin vs. a sulfonylurea in Swiss patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetologia*. 2008;51(S1):1–588.
 13. Chen J, Radican L, Shankar R, Hiver M, Qiu Y. Cost-Effectiveness of Sitagliptin Versus Sulfonylurea As An Add-On Therapy To Metformin In Patients With Type 2 Diabetes In A Belgium Setting. *Value Heal*. 2014;17(7):A349.
 14. Rascati KL. *Essentials of Pharmacoeconomics*. Second. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 1–295 p.
 15. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Third. New York: Oxford University Press; 2005. 1–379 p.
 16. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health* [Internet]. 2013;16(2):231–50. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301513000223>
 17. Reyes H. Introducción a la evaluación económica de tecnologías en salud. En: Ruíz Morales Á, Gómez-Restrepo C, editores. *Epidemiología Clínica Investigación Clínica Aplicada*. Segunda ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 625.
 18. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Articulación de la Red Pública y Complementaria de Salud [Internet]. Tarifario de prestaciones para el Sistema Nacional de Salud, versión 2014 y sus reformas. 2019 [citado 2020 Abr

-
- 12]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/direccion-nacional-de-articulacion-de-la-red-publica-y-complementaria-de-salud/>
19. Consejo Nacional de Fijación y Revisión de Precios de Medicamentos de Uso y Consumo Humano. Ministerio de Salud Pública [Internet]. Precios techo de medicamentos. 2019 [citado 2020 Abr 12]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/consejo-nacional-de-fijacion-y-revision-de-precios-de-medicamentos/>
20. Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Internet]. ATC/DDD Index 2020. 2020 [citado 2020 Abr 12]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
21. Lahiry S, Kundu A, Mukherjee A, Choudhury S, Sinha R. Analyzing Antidiabetes Drug Prescriptions With World Health Organization Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose Index to Assess Drug Utilization Pattern in Elderly Population of Rural Eastern India. *Integr Med Insights*. 2017;8.
22. Instituto Nacional de Cardiologia-INC. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS-INC) [Internet]. Estudo QALYBrasil. 2019 [citado 2019 Dic 10]. Disponible en: http://natsinc.org/wppress/euroqol/?page_id=767
23. World Bank Group. The World Bank [Internet]. Life expectancy at birth, total (years) - Ecuador. 2019 [citado 2020 Abr 15]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN?locations=EC>
24. Rojas G, Solís P, Mollocana F, Espín I, Gaona R, Nunes A. Calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. 2020, no publicado.
25. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;314(1):52–60.
26. Urbina Carrera CA. Relación entre adherencia al tratamiento farmacológico y cifras de Hb1Ac en pacientes diabéticos pertenecientes al club de diabetes del Hospital General “Enrique Garcés” de Quito en el año 2014 [Internet]. Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2015. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/8563>

-
27. Escobar-Escobar MG. Percepción de la calidad de vida y su relación con el control glicémico en pacientes con diabetes tipo 2 en dos centros de salud del Sur de Quito (CS La Victoria Central y Centro de Salud el Rocío), Distrito 17D07, durante el año 2016 [Internet]. Universidad Central del Ecuador; 2017. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/10321/1/T-UCE-0006-018.pdf>
28. Tan-Torres ET, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans DB, et al. Making choices in health : WHO guide to cost-effectiveness analysis [Internet]. Tan-Torres ET, R.Baltussen, T.Adam, R.Hutubessy, A.Acharya, D.B.Evans, et al., editors. Geneva: World Health Organization; 2003. 318 p. Disponible en: https://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf
29. World Bank Group. The World Bank [Internet]. GDP per capita (current US\$) - Ecuador. 2019 [citado 2020 Abr 15]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?end=2018&locations=EC&start=1960&view=chart>
30. Afroz A, Alam K, Ali L, Karim A, Alramadan MJ, Habib SH, et al. Type 2 diabetes mellitus in Bangladesh: a prevalence based cost-of-illness study. BMC Health Serv Res [Internet]. 2019 Dec 27;19(1):601. Disponible en: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-019-4440-3>
31. Barcelo A, Arredondo A, Gordillo–Tobar A, Segovia J, Qiang A. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean in 2015: Evidence for decision and policy makers. J Glob Health [Internet]. 2017 Dic;7(2). Disponible en: <http://jogh.org/documents/issue201702/jogh-07-020410.pdf>
32. Cazarim M de S, da Cruz-Cazarim ELC, Baldoni A de O, dos Santos TBE, de Souza PG, Silva I de A, et al. Cost-effectiveness analysis of different dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor drugs for treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. 2017 Dic;11:S859–65. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402117301790>
33. Hong D, Si L, Jiang M, Shao H, Ming W, Zhao Y, et al. Cost Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors, Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists, and Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors: A

Systematic Review. Pharmacoeconomics [Internet]. 2019 Mar 11; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-019-00774-9>

34. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick H a, Lis J, Malik F, et al. Transferability of Economic Evaluations Across Jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force Report Background to the Task Force. Value Heal. 2008;12(4).

3.4.8. Material suplementario.

Tabla suplementaria 1 - Costos directos de la atención de pacientes diabéticos.

Costos médicos directos	Hospital Un Canto a la Vida		Sistema público de salud	
	Costo unitario	Costo anual	Costo unitario	Costo anual
Consulta externa inicial de 20 minutos (1 prestación anual)	12 US\$	12 US\$	12,73 US\$	12,73 US\$
Consulta externa subsecuente de 15 minutos (4 por año*)	12 US\$	48 US\$	12,06 US\$	48,24 US\$
Laboratorio que incluye:				
Biometría hemática	3,41 US\$	3,41	2,73	2,73
Glucosa en ayunas	2,12 US\$	2,12	1,86	1,86
Colesterol HDL-LDL	9 US\$	9	7,89	7,89
Triglicéridos	2,06 US\$	2,06	2,42	2,42
ALT	3,65 US\$	3,65	4,28	4,28
AST	4 US\$	4	2,05	2,05
Creatinina	3 US\$	3	3,29	3,29
TSH	7,19 US\$	7,19	6,83	6,83
Elemental y microscópico de orina (EMO)	3,45 US\$	3,45	3,04	3,04
Hemoglobina glicosilada ^{&}	9,75 US\$	39 US\$	7,45	29,80
Electrocardiograma	12 US\$	12 US\$	15,41 US\$	15,41 US\$
Metformina 500mg ^a DDD 2g	0,21 US\$	231 US\$	0,25 US\$	275 US\$
Glibenclamida 5mg DDD 10mg	0,06 US\$	33 US\$	0,08 US\$	44 US\$
Sitagliptina 100mg ^b DDD 100mg	1,82 US\$	500,50 US\$	1,82 US\$	500,50 US\$
Total atención médica (sin fármacos)		148,88 US\$		140,57 US\$
Total con metformina/glibenclamida		412,88		459,57
Total con metformina/sitagliptina		880,38		916,07

DDD: Dosis diaria definida

* La guía recomienda una segunda consulta al mes de la primera, y después cada 3 meses.

& Realizada al diagnóstico y después cada 3 meses

^a Se realiza el cálculo del valor total, considerando inicio de medicación a partir del 4 mes de tratamiento (275 días de tratamiento anual).

^b Puesto que al momento de realizar este estudio no se comercializa este principio activo de manera individual sino en combinación con otros; para ambos escenarios se utilizó el precio techo establecido por el Consejo Nacional de Fijación y Revisión de Precios de Medicamentos de Uso y Consumo Humano de Ecuador.

Fuente: Datos de la investigación. Elaborado por los autores.

Tabla suplementaria 2 - Datos para el análisis de sensibilidad, Hospital Un Canto a la Vida

ICER HUCV								
Input Variable	Corresponding Input Value			Output Value			Swing	Percent Swing ^2
	Low Output	Base Case	High Output	Low	Base	High		
Prob uso met/sita	0,038	0,1228	0,208	- 4930,39	- 19131,61	- 10101,56	15031,95	39,2%
RR muerte CV SUvsDPP4	0,5	1,2	2,89	- 2309,86	- 19131,61	- 9487,76	11797,62	24,1%
Prob uso met/glib	0,026	0,1053	0,185	- 3893,37	- 19131,61	- 6610,20	10503,57	19,1%
RR muerte CV DPP4vsSU	0,35	0,83	1,99	- 5606,86	- 19131,61	- 3961,46	9568,32	15,9%
Costos Fárm Met/sita	694,925	731,5	768,075	- 20628,38	- 19131,61	- 17634,84	2993,53	1,6%
Costos Fárm Met/glib	250,8	264	277,2	- 19671,80	- 19131,61	- 18591,42	1080,37	0,2%
Costos de atención sin fármacos	141.436	148.88	156.324	- 19131,61	- 19131,61	- 19131,61	0.00	0.0%

Tabla suplementaria 3 - Datos para el análisis de sensibilidad, escenario Sistema Público de Salud.

				ICER en cada escenario				
Input Variable	Corresponding Input Value			Output Value			Swing	Percent Swing ^2
	Low Output	Base Case	High Output	Low	Base	High		
RR muerte CV SUvsDPP4	0,5	1,2	2,89	-	-	-	3520,21	76,6%
				4175,13	1621,85			
Prob uso met/glib	0,138	0,2459	0,354	-	-	-	1893,33	22,1%
				3003,53	1621,85	1110,20		
Prob uso met/sita	-0,015	0,0164	0,048	-	-	-	304,10	0,6%
				1788,51	1621,85	1484,41		
Costos Fárm Met/sita	736,725	775,5	814,275	-	-	-	275,52	0,5%
				1759,61	1621,85	1484,09		
RR muerte CV DPP4vsSU	0,35	0,83	1,99	-	-	-	161,69	0,2%
				1739,42	1621,85	1577,73		
Costos Fárm Met/glib	303,05	319	334,95	-	-	-	113,33	0,1%
				1678,52	1621,85	1565,19		
Costos de atención sin fármacos	133,541	140,57	147,598	-	-	-	0,00	0,0%
				1621,85	1621,85	1621,85		

Figura suplementaria 1 - Análisis de sensibilidad de dos vías: Diagrama de tornado, Hospital Un Canto a la Vida.

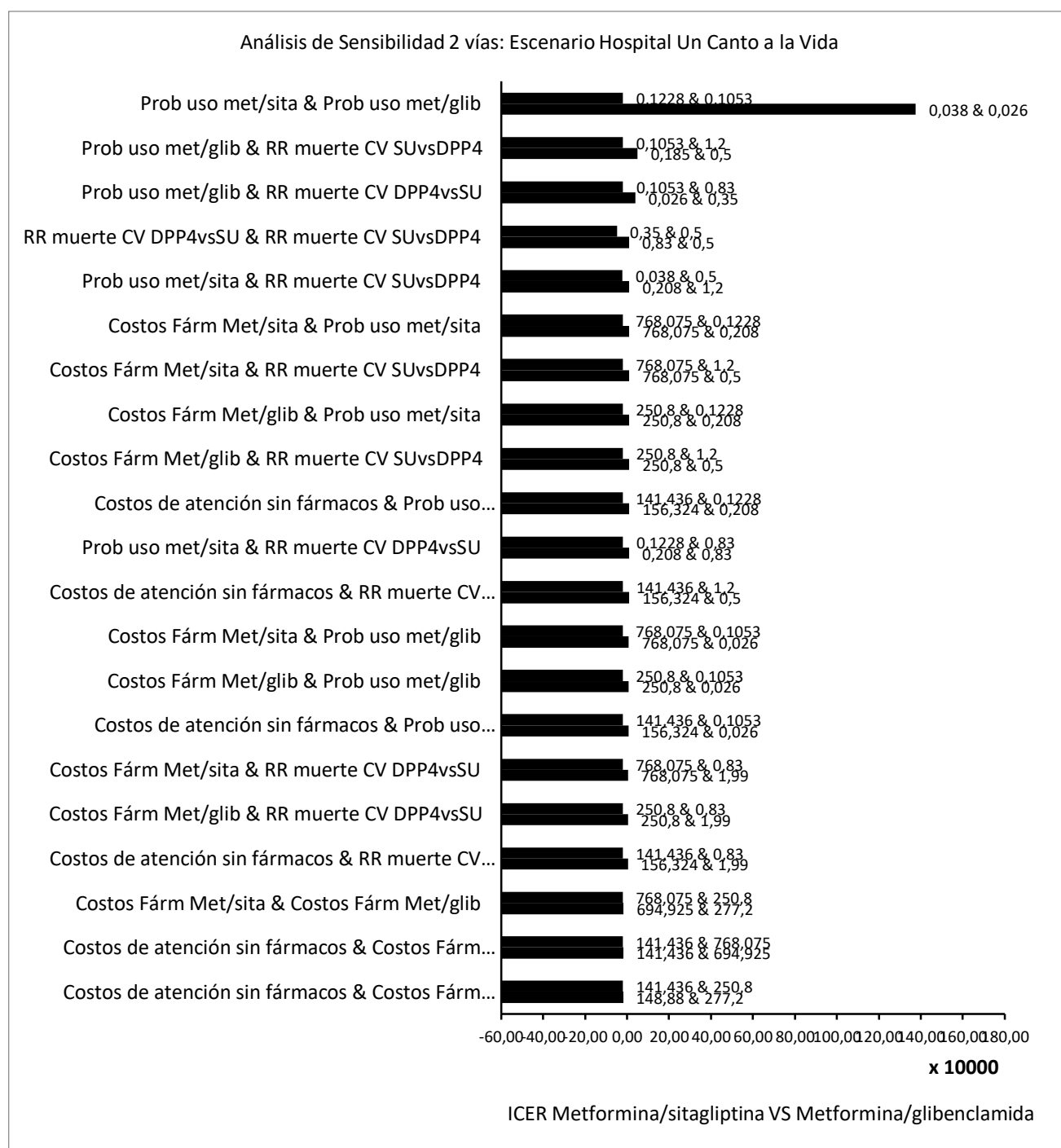
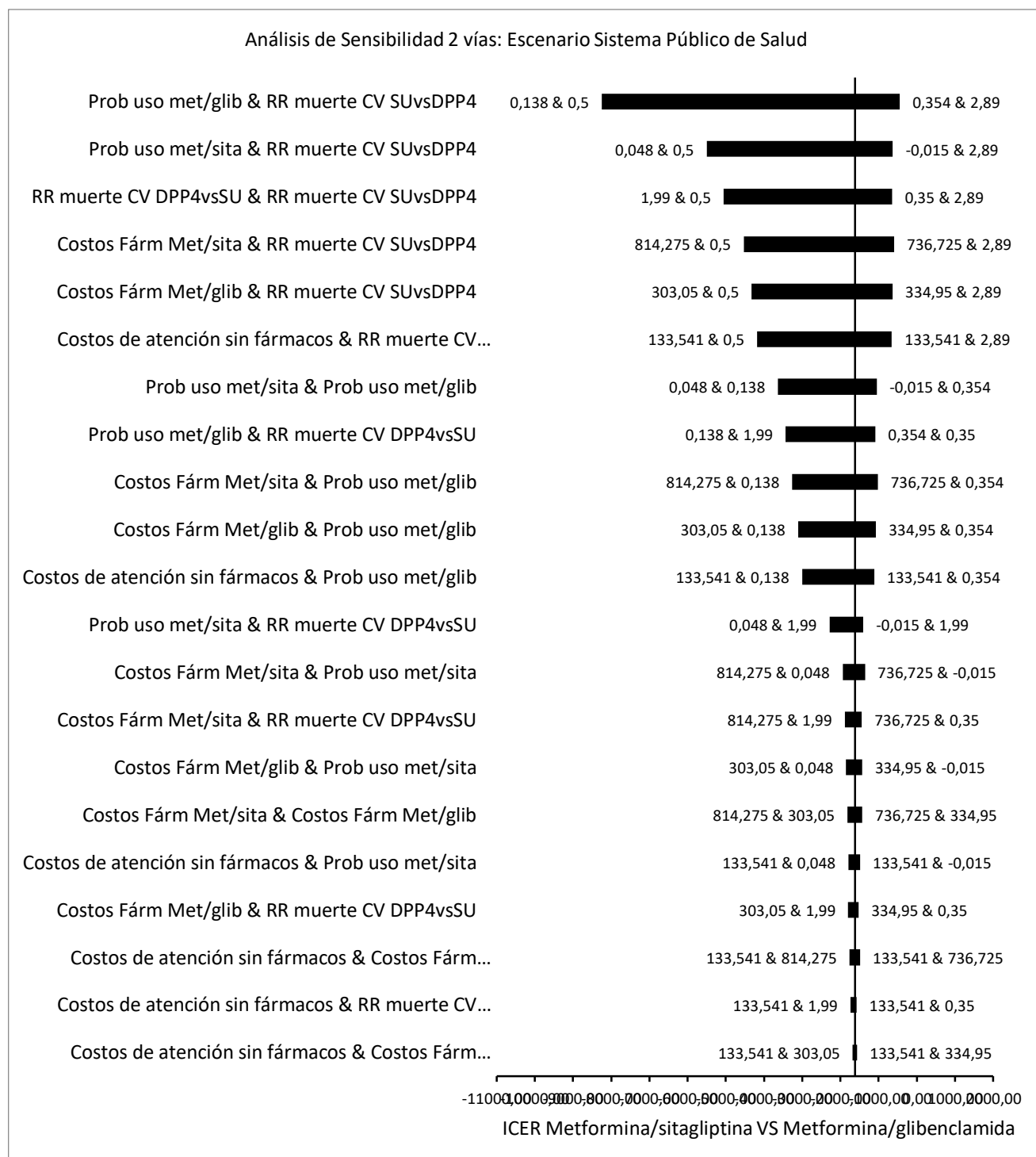


Figura suplementaria 2 - Análisis de sensibilidad de dos vías: Diagrama de tornado, escenario Sistema Público de Salud.



4. DISCUSIÓN – TESIS DE DOCTORADO

La investigación se realizó en cuatro etapas evidenciadas en sendas publicaciones, y brinda una perspectiva teórico-práctica de la evaluación de tecnologías sanitarias y evaluaciones económicas en salud para la mejor toma de decisiones en una institución sanitaria.

En el primer artículo se destaca la importancia que tienen estas evaluaciones como herramienta para establecer el ingreso de nuevas tecnologías en los sistemas sanitarios a partir del análisis científico de la mejor evidencia disponible, tomando en cuenta las limitaciones presupuestarias que todo escenario tiene ante la creciente demanda de servicios de salud, por lo que se motiva a su implementación para la toma de decisiones en salud pública y en atención primaria.

En la publicación de Gilardino y colaboradores (16) que resume las discusiones efectuadas en el marco de la 40ma reunión de la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) HTA Council Roundtable for Latinamerica realizada en Lima-Perú en 2018, se manifiesta como en los últimos 20 años varios países de la región han buscado implementar la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), pero dicho proceso no ha sido uniforme además de ser cuestionado por las características de los sistemas de salud y las idiosincrasias políticas o económicas de cada país.

Este reporte concluye que las ETS cumplen roles más bien aislados (como en la emisión de licencias para fármacos, por ejemplo); sin embargo, por el acelerado avance en el desarrollo de nuevas tecnologías en salud, las ETS se muestran como una herramienta prometedora para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. En el primer artículo que compone esta tesis, queda remarcada la importancia de realizar estas evaluaciones, y más cuando se las relaciona con principios como la equidad, o el costo de oportunidad; así como con las limitaciones presupuestarias de los sistemas sanitarios.

La implementación de guías para la realización de evaluaciones farmacoeconómicas requiere de un proceso riguroso, y su aplicación es también diversa en Latinoamérica. Así lo reportan Augustovski y colaboradores en una publicación realizada en 2011 (17), donde destaca Brasil como el país de la región con mayor grado de avance e implementación de estas guías. Las principales

lecciones aprendidas de esta experiencia exitosa se resumen en tres aspectos: 1) el proceso de realización de las guías debe involucrar a la mayor cantidad posible de actores involucrados y expertos en el área, 2) el proceso de realización es tan importante como el producto final, y 3) en función de los comentarios de los usuarios de las guías, debe realizarse una revisión de estas (al menos cada dos años).

Una de las razones que avalaría aún más este proceder, se la puede encontrar en la publicación de Drummond y colaboradores (18), donde refieren que a pesar de que algunos países con ingresos medios (como el caso de Ecuador), pudiesen tener experiencia en este tipo de evaluaciones, con frecuencia utilizan modelos económicos desarrollados en otros lugares y elementos de datos de países distintos de la jurisdicción en cuestión; lo cual dificultaría la transferencia de estos análisis y resultados al contexto de aplicación. Por esto, la primera publicación busca resumir las principales directrices para que las diferentes instituciones de salud puedan desarrollar sus propios modelos de evaluaciones farmacoeconómicas, en base a directrices locales, regionales y mundiales.

El segundo artículo de esta tesis sintetiza a través de una revisión sistemática, los principales datos referentes a la costo-efectividad de sitagliptina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 que se encontraban disponibles a la fecha de realización de la búsqueda de evidencias (2017). Con el análisis de 13 estudios se determinó que este fármaco no es una buena alternativa como tratamiento de primera elección, pero que puede considerarse como fármaco de segunda línea especialmente en pacientes que no consiguen control glicémico con dosis máximas de metformina y; en donde la asociación con sulfonilurea no sea factible por el riesgo de hipoglicemia, como es el caso de los adultos mayores. Además, se destacó que por los incrementos significativos en costos para los sistemas de salud que este medicamento representaría, y ganancias en calidad de vida poco significativas según la literatura sintetizada en el artículo; se requieren estudios sobre su costo-efectividad en el medio ecuatoriano.

Para la provisión de medicamentos en Ecuador, es el Ministerio de Salud Pública en colaboración con el Consejo Nacional de Salud (CONASA); quien promulga las medidas para garantizar la disponibilidad de medicamentos esenciales e insumos en el país, conforme a la Ley Orgánica del Sistema Nacional de Salud. Esta tarea la realizará de acuerdo con el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos (CNMB)

vigente, elaborado según la nomenclatura internacional aprobada por la Organización Mundial de la Salud. Este cuadro será de aplicación obligatoria para todas las entidades del sector público (19). En el proceso técnico de revisión de los medicamentos participan delegados de los diferentes sectores involucrados en salud (prestadores públicos y privados, profesionales sanitarios, academia), a través de un órgano colegiado denominado Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos (CONAMEI). Mediante Acuerdo Ministerial N°35 del 9 de septiembre del 2019 se publicó la Décima revisión del CNMB; en donde en el caso de diabetes se excluyó la glibenclamida e ingresó gliclazida (20). La revisión sistemática que se realizó buscó como comparador de sitagliptina a la glibenclamida por ser la alternativa que constaba en el CNMB vigente a la realización del estudio; sin embargo, cuando no fue posible identificar evidencia que las compare directamente, se consideró el reporte de hipoglicemia para el grupo farmacológico correspondiente (sulfonilureas).

En el caso de medicamentos que no se encuentran en el CNMB (como es la sitagliptina), debe seguirse lo estipulado en el Acuerdo Ministerial N°158 reformado al 18 de diciembre del 2018 y que contiene el Reglamento sustitutivo para la adquisición de medicamentos que no constan en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos - CNMB vigente (21). En su artículo 1 expresa que medicamentos fuera del CNMB pueden adquirirse en casos de emergencia, tratamiento de enfermedades catastróficas, enfermedades raras y otras de baja prevalencia, en las cuales se hayan agotado o no sea posible utilizar las alternativas terapéuticas disponibles en el cuadro.

Estas causales no se corresponden a la sitagliptina, en donde debe procederse según el artículo 8 del citado reglamento (Adquisición de medicamentos que no constan en el CNMB, en casos no considerados emergentes). En el formulario de solicitud de aprobación además de los datos de identificación de la institución solicitante, debe establecerse la indicación exacta para la cual se solicita el medicamento; y la justificación científica para su uso (que en algunos casos puede requerir una revisión y síntesis exhaustiva de la literatura científica). Destaca como el primer criterio mínimo para autorizar la compra de un medicamento fuera del cuadro básico, que el medicamento solicitado deberá, haber demostrado, una mejoría mínima de 5% sobre la calidad de vida global medida según una escala reconocida para el efecto. En la revisión sistemática realizada se concluye que la adición de sitagliptina puede significar incrementos considerables de costos para sistemas de salud, con

poco beneficio en incrementos de calidad de vida. Por esta razón se hacen muy necesarias evaluaciones de calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, como la que se realizó en este proyecto de investigación.

Es así como producto de la tercera etapa del proceso investigativo se obtuvieron datos de la calidad de vida relacionada con salud (CVRS) de 57 pacientes diabéticos tipo 2 que se atienden en el Hospital Un Canto a la Vida, a fin de utilizar esta información como insumo de los modelos farmacoeconómicos. Como resultado de la aplicación del instrumento EQ-5D-5L diseñado por EuroQol Group™, se identificó que el 28,1% de entrevistados no refirió ningún malestar en las 5 dimensiones que componen este instrumento; y aplicando la metodología del Núcleo de Evaluación de Tecnologías en Salud (NATS-INC), se calculó una utilidad promedio de 0,708 QALY.

Una de las principales limitaciones de este componente del estudio podría centrarse en el pequeño tamaño muestral utilizado, para cuyo cálculo se empleó los datos disponibles en la Encuesta Nacional de Salud –ENSANUT- de Ecuador (5). En esta encuesta la prevalencia de diabetes en adultos de 40 a 49 años fue del 5,4% (dato usado para el cálculo), y de acuerdo con la metodología del estudio citado, este dato fue construido mediante la medición de glucemia en ayunas a 15916 personas entre 10 a 59 años. En el estudio CARMELA (22) que estimó la prevalencia de diabetes con los datos de 7 ciudades latinoamericanas (incluyendo Quito), el dato reportado fue del 7%, que de haberse usado habría modificado el tamaño muestral a utilizar. Sin embargo, al analizar los datos del estudio CARMELA para la ciudad de Quito, se identifica que evaluaron a 1638 personas, lo cual es un número menor a la muestra evaluada en ENSANUT. También la estratificación por grupos de edad de ambos estudios fue diferente, y el ámbito de aplicación también (el ENSANUT es a nivel del país, CARMELA sólo de una ciudad). Considerando el grupo de edad seleccionado para esta etapa del estudio (igual o mayor a 40 años), las prevalencias son semejantes en ambas publicaciones (de 35 a 45 años fue de 5,9% en CARMELA), con lo que la muestra sería adecuada para el lugar de aplicación de los datos (Hospital Un Canto a la Vida).

En el año 2019 se publicaron en Ecuador los resultados de la Encuesta de valoración social de los estados de salud del EQ-5D en la población ecuatoriana, que incluyó la estimación de años de vida ajustados por calidad (QALY's)(23). En sus

conclusiones reportan que la valoración de estados de salud fue superior a países con los que se contrastó la información (Chile y Reino Unido), además de representar para comunidad científica un insumo para calcular medidas homologadas al realizar evaluaciones económicas de nuevas tecnologías en salud. Esta herramienta no fue utilizada en la construcción de los datos de utilidad de este proyecto de investigación doctoral, por cuanto su publicación fue posterior a la realización de esta fase del estudio. Es así que se empleó la metodología del NATS-INC (24) que cuenta en su sitio web con una herramienta para calcular las medidas de utilidad.

Finalmente, el cuarto y último producto de esta investigación aplica la información, metodología y datos utilizados en las etapas previas; en la realización de un modelo de decisión que permitió cuantificar la costo-efectividad de un nuevo tratamiento farmacológico de segunda línea para la diabetes mellitus tipo 2, que en este caso fue la sitagliptina. Con la realización de este estudio se concluyó que la terapia combinada metformina-sitagliptina en comparación con metformina-glibenclamida mostró no ser costo-efectiva para su aplicación en el Hospital Un Canto a la Vida; mientras que sería altamente costo-efectiva si se aplicara en el Sistema Público de Salud. Como variables que condicionaron estos resultados en el análisis de sensibilidad realizado, destacan la prevalencia de uso de las terapias combinadas aquí descritas. En cambio, al contrastar los datos de la combinación metformina-sitagliptina entre los dos escenarios, esta terapia sí mostró ser altamente costo-útil. Para establecer estos límites de efectividad, se utilizaron las recomendaciones de la Comisión de Macroeconomía y Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que los relaciona con el Producto Interno Bruto (PIB) per cápita de cada país (25).

La Federación Internacional de Diabetes (FID) hace referencia en su informe del año 2019 que dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (Sustainable Development Goals, SDG) el SDG 3 se centra en lograr la salud y el bienestar. El objetivo 3.8 establece: “Lograr la cobertura sanitaria universal, en particular la protección contra los riesgos económicos, el acceso a los servicios de salud esenciales de calidad y el acceso a medicamentos y vacunas seguros, eficaces, asequibles y de calidad para todos”. (26) También destaca que la Organización Mundial de la Salud propone que la cobertura sanitaria universal (CSU), tiene como objetivo “garantizar que todas las personas reciban los servicios sanitarios que necesitan sin pasar por dificultades económicas al hacer frente a ellos”.

En dicho informe también se destaca que “utilizar el acceso a los medicamentos como un marcador del acceso a la atención de la diabetes muestra que la disponibilidad de medicamentos para esta patología es variable a nivel mundial, y las poblaciones más pobres tienen menos disponibilidad frente a las que viven en entornos de mayores ingresos”. Es así como el artículo final de esta tesis, al realizar el estudio de costo-efectividad para sitagliptina establece los primeros parámetros para que dentro del Hospital Un Canto a la Vida se establezcan directrices para realizar un adecuado uso de esta medicación, al amparo de lo mencionado en el SDG 3 y la definición de CSU antes citada, considerando la realidad local.

El principal punto para destacar de este proyecto es que a través de su realización e implementación se pudieron adquirir y perfeccionar las competencias necesarias para realizar adecuadas evaluaciones de tecnologías sanitarias, así como evaluaciones farmacoeconómicas. También la realización de un modelo de decisión que incluye datos reales y no sólo extrapolados permitirá a la institución participante el tomar mejores decisiones de cobertura. Además, con el modelo aquí desarrollado se pueden trabajar nuevos escenarios de uso de medicamentos, no sólo para diabetes mellitus; lo cual brinda nuevas herramientas de información científica para los tomadores de decisiones y personal sanitario de la institución.

Como principales limitaciones en la realización del proyecto se mencionarán la reducción que tuvo que sufrir en función de los recursos disponibles; puesto que en una primera intención se buscaba evaluar todos los inhibidores DPP-4 comercializados en el Ecuador. También el acceso a la información se vio retrasado en algunas ocasiones por motivos ajenos al investigador, lo cual demoró la culminación del trabajo. Los datos aquí presentados pueden considerarse válidos para la institución participante, y deben tomarse con cautela antes de extrapolarlos sin una adaptación previa o sin considerar las condiciones particulares del escenario que busque aplicar los resultados aquí obtenidos. Además, en el contexto de la actual pandemia de SARS-CoV2 las condiciones económicas de cada país están sufriendo diversos cambios y ajustes, por lo que los límites aquí establecidos para catalogar a una intervención como costo-efectiva, deberán ajustarse al nuevo escenario económico que experimenten Ecuador y en particular el Hospital Un Canto a la Vida.

5. CONCLUSIONES – TESIS DE DOCTORADO

La implementación de evaluación de tecnologías sanitarias, así como de evaluaciones farmacoeconómicas a nivel de unidades de salud como la participante en este estudio, permite realizar un uso más consciente, efectivo y equitativo de los recursos en salud; sustentados en la mejor evidencia científica disponible.

La evidencia científica presentada no recomienda la utilización de sitagliptina como fármaco de primera elección para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Su uso puede considerarse apropiado como medicamento de segunda línea en combinación con metformina, y cuando el uso de la alternativa disponible en la norma (sulfonilureas) no es recomendable por el riesgo de hipoglicemia, sobre todo. Un grupo que de manera particular podría beneficiarse del uso de este medicamento son los adultos mayores.

La calidad de vida reportada en este estudio resultó ligeramente superior a la reportada en evidencia científica similar, además de que las medidas de utilidad también fueron ligeramente mayores. Esto podría explicarse por una aparente mayor resiliencia de la población estudiada a cambios negativos en su salud.

La terapia combinada metformina-sitagliptina no mostró ser costo-efectiva considerando los parámetros establecidos por la Organización Mundial de la Salud. Como determinantes modificables de este desenlace se encuentra la prevalencia de uso de la combinación metformina-sitagliptina, y de su comparador metformina-glibenclamida. Dada la mayor frecuencia de uso de la primera alternativa en relación con la frecuencia reportada en el escenario construido para el Sistema Nacional de Salud (donde sí fue costo-efectiva), debe determinarse el umbral máximo de prescripción para que esta alternativa pueda ser considerada costo-efectiva.

El evidenciar que la terapia combinada metformina-sitagliptina fue altamente costo-útil considerando el mismo parámetro de referencia de la Organización Mundial de la Salud, nos muestra que, con un correcto uso de esta prescripción en la población adecuada se alcanzarían beneficios significativos a un bajo costo. De esta manera el grupo que aparenta beneficiarse más de esta intervención serían los adultos mayores, como fue estudiado en esta investigación.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado en parte por la Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS – TESIS DE DOCTORADO

1. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID. 2014.
2. Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2015; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-015-0268-9>
3. International Diabetes Federation [Internet]. El Atlas de la diabetes Sexta edición: Mensajes Clave. 2015 [citado 2015 Jul 19]. p. 1–2. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/es?language=es>
4. Organización Mundial De La Salud. Estadísticas sanitarias mundiales 2014 [Internet]. 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112817/1/WHO_HIS_HSI_14.1_spa.pdf
5. Freire W, Belmont P, Gómez L, Mendieta M, Monge R, Piñeiros P, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. ENSANUT-ECU 2012. Tomo I. 2014. 718 p.
6. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Anuario de Estadísticas Vitales - Nacimientos y Defunciones 2014. Quito; 2014.
7. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ*. 2003;81(1):19–27.
8. Rodríguez Bolaños RDLÁ, Reynales Shigematsu LM, Jiménez Ruíz JA, Juárez Márquez SA, Hernández Ávila M. Costos directos de atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México: análisis de microcosteo. *Rev Panam Salud Pública*. 2010;28(6):412–20.
9. Iturralde P. El negocio invisible de la salud: Análisis de la acumulación de capital en el Sistema de Salud del Ecuador. Edición P, editor. Quito: Centro de Derechos Económicos y Sociales; 2014. 67 p.
10. Fundación Tierra Nueva. Fundación Tierra Nueva [Internet]. 2010. Disponible en: <http://www.fundaciontierranueva.org.ec>
11. Evans T, Van-Lerberghe W, Rasanathan K, Mechbal A, Andermann A. Informe sobre la salud en el mundo 2008. La atención primaria de salud, más necesaria que nunca. Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 2009.
12. Pichon-Riviere A. Curso de Evaluación de tecnologías sanitarias: Las ETS y la toma de decisiones. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2012.

13. Pichon-Riviere A. Curso de evaluación de tecnologías sanitarias: Introducción, Generalidades, Definiciones. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2012.
14. Pichon-Riviere A. Curso de iniciación en evaluación de tecnologías sanitarias: Introducción a las evaluaciones económicas. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2012.
15. Ministerio de Salud Pública, Coordinación General de Desarrollo Estratégico En Salud, Dirección de Inteligencia de la Salud. Prioridades de investigación en salud, [Internet]. Quito; 2013. Disponible en: http://instituciones.msp.gob.ec/images/Documentos/varios/PRIORIDADES_INVESTIGACION_SALUD2013-2017.pdf
16. Gilardino RE, Mejía A, Guarín D, Rey-Ares L, Perez A. Implementing Health Technology Assessments in Latin America: Looking at the Past, Mirroring the Future. A Perspective from the ISPOR Health Technology Assessment Roundtable in Latin America. Value Heal Reg Issues [Internet]. 2020 Dic;23:6–12. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212109919306181>
17. Augustovski F, Melendez G, Lemgruber A, Drummond M. Implementing Pharmacoeconomic Guidelines in Latin America: Lessons Learned. Value Heal [Internet]. 2011 Jul;14(5):S3–7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301511014525>
18. Drummond M, Augustovski F, Kaló Z, Yang B-M, Pichon-Riviere A, Bae E-Y, et al. Challenges faced in transferring economic evaluations to middle income countries. Int J Technol Assess Health Care [Internet]. 2015 Feb 1;31(6):442–8. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0266462315000604/type/journal_article
19. Consejo Nacional de Salud. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos [Internet]. Marco Legal. 2020 [citado 2020 May 6]. Disponible en: <http://conasa.dnet.ec/>
20. Consejo Nacional de Salud. Décima revisión del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos [Internet]. 2019 [citado 2020 May 6]. Disponible en: <http://181.112.62.163/?p=33>
21. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Acuerdo Ministerial N°158. Reglamento sustitutivo para autorizar la adquisición de medicamentos que no constan en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos - CNMB vigente. [Internet]. Quito; Disponible en: https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2019/02/Acuerdo-Ministerial-158_Reglamento-sustitutivo-para-autorizar-la-adquisición-de-medicamentos-que-no-constan-en-el-Cuadro-Nacional-de-Medicamentos-Básicos.pdf
22. Escobedo J, Buitrón L V., Velasco MF, Ramírez JC, Hernández R, Macchia A, et al. High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: the CARMELA Study. Diabet Med [Internet]. 2009 Sep;26(9):864–71. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.2009.02795.x>

-
23. Víctor F, Ernesto P, Arias L, Mata G, Granja M, Mena A, et al. Resultados de la encuesta de valoración social de los estados de salud del EQ-5D en la población ecuatoriana. Años de vida ajustado por calidad. (QALY's) [Internet]. Quito: Dirección Nacional de Economía de la Salud; Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/resultados_encuesta_valoracion_estados_salud.pdf
24. Instituto Nacional de Cardiologia-INC. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS-INC) [Internet]. Estudo QALYBrasil. 2019 [citado 2019 Dic 10]. Disponible en: http://natsinc.org/wpress/euroqol/?page_id=767
25. Tan-Torres ET, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans DB, et al. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis [Internet]. Tan-Torres ET, R.Baltussen, T.Adam, R.Hutubessy, A.Acharya, D.B.Evans, et al., editores. Geneva: World Health Organization; 2003. 318 p. Disponible en: https://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf
26. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID. Actualización. [Internet]. Atlas de la Diabetes de la FID. 2019. 1–169 p. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_ES.pdf

APÉNDICES

Apéndice A – Formulario datos socioeconómicos

ENTREVISTA

OBJETIVO PRIMARIO:

1. Implementar el análisis farmacoeconómico de sitagliptina en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, para pacientes atendidos en la consulta externa del Hospital Un Canto a la Vida en la ciudad de Quito-Ecuador.

OBJETIVO SECUNDARIO (Fase 2 de la investigación):

1. Cuantificar la calidad de vida para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en la consulta externa de Medicina Familiar y/o Medicina Interna del Hospital Un Canto a la Vida.

DATOS INFORMATIVOS

1. **Fecha de nacimiento:** ____ / ____ / ____ (año-mes-día)
2. **Género:** Femenino ☐ Masculino ☐
3. **Estado civil:** Soltero/a ☐ Casado/a ☐ Unión libre ☐
Divorciado ☐ Viudo ☐
4. **Instrucción:** Analfabeto/a ☐ Primaria incompleta ☐ Primaria completa ☐
Secundaria incompleta ☐ Secundaria completa ☐ Superior ☐
5. **Medicamentos que usa para la diabetes (puede marcar más de una opción):**
Metformina ☐ Glibenclamida ☐ Insulina ☐ Desconoce ☐ Otro _____
6. **¿Tiene alguna otra enfermedad además de la diabetes?** Sí ☐ No ☐Cuál? _____
7. **El trabajo que desempeña usted es:**
Empleado público ☐ Empleado privado ☐ No trabaja ☐ Otro _____
8. **Considerando el último mes, ¿entre cuál de los siguientes valores estima que se encuentra el nivel de ingresos de su familia? (RBU: remuneración básica unificada al 2017 de 375 dólares)**
Menos de 375 USD ☐ Entre 376 a 700 USD ☐ Mayor a 700 USD ☐
9. **Los ingresos económicos de su hogar son proporcionados por:**
Al menos 1 miembro de la familia ☐ 2 miembros de la familia ☐
3 o más miembros de la familia ☐

Apéndice B – Formulario EQ-5D-5L

Debajo de cada enunciado, marque UNA casilla, la que mejor describe su salud en ESTE DÍA.

MOVILIDAD

- No tengo problemas para caminar ☐
- Tengo problemas leves para caminar ☐
- Tengo problemas moderados para caminar ☐
- Tengo problemas graves para caminar ☐
- No puedo caminar ☐

CUIDADO Y ARREGLO PERSONAL

- No tengo problemas para lavarme o vestirme ☐
- Tengo problemas leves para lavarme o vestirme ☐
- Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme ☐
- Tengo problemas graves para lavarme o vestirme ☐
- No puedo lavarme o vestirme solo ☐

ACTIVIDADES COTIDIANAS *(Ej.: trabajar, estudiar, quehaceres domésticos, actividades con la familia o actividades durante el tiempo libre)*

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas ☐
- Tengo problemas leves para realizar mis actividades cotidianas ☐
- Tengo problemas moderados para realizar mis actividades cotidianas ☐
- Tengo problemas graves para realizar mis actividades cotidianas ☐
- No puedo realizar mis actividades cotidianas ☐

DOLOR / MALESTAR

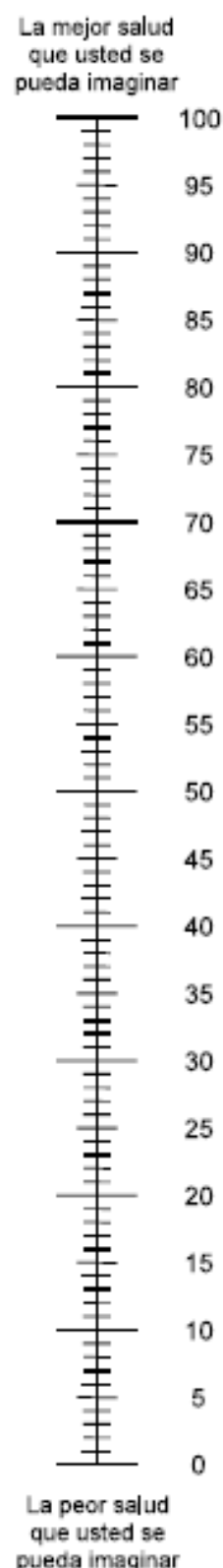
- No tengo dolor ni malestar ☐
- Tengo dolor o malestar leve ☐
- Tengo dolor o malestar moderado ☐
- Tengo dolor o malestar fuerte ☐
- Tengo dolor o malestar extremo ☐

ANGUSTIA / DEPRESIÓN

- No me siento angustiado ni deprimido ☐
- Me siento levemente angustiado o deprimido ☐
- Me siento moderadamente angustiado o deprimido ☐
- Me siento muy angustiado o deprimido ☐
- Me siento extremadamente angustiado o deprimido ☐

- Nos gustaría conocer lo buena o mala que está su salud en ESTE DÍA.
- La escala está numerada del 0 al 100.
- 100 representa la mejor salud que usted se pueda imaginar. 0 representa la peor salud que usted se pueda imaginar.
- Marque con una X en la escala para indicar cuál es su estado de salud en ESTE DÍA.
- Ahora, en la casilla que encontrará a continuación escriba el número que ha marcado en la escala.

SU SALUD EN ESTE DÍA =



Apéndice C – Consentimiento informado

A. Propósito del estudio

La calidad de vida es la interpretación personal, no física, que una persona hace sobre qué tan bien percibe o experimenta sus condiciones físicas, mentales, emocionales y sociales en un determinado momento. Esta información permite tomar mejores decisiones en cuanto al gasto (dinero) utilizado en una determinada intervención en salud. Por lo tanto, el objetivo de esta fase de la investigación es cuantificar la calidad de vida de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, atendidos en la consulta externa de Medicina Familiar y/o Medicina Interna del Hospital Un Canto a la Vida.

B. Procedimiento

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder preguntas de una entrevista y escalas que valoran factores sociodemográficos, movilidad, cuidado y arreglo personal, actividades cotidianas, dolor, depresión y estado de salud. Esto tomará aproximadamente 15 minutos de su tiempo. Lo que conteste en este test será plasmado en una hoja de papel, para posteriormente proceder al análisis de los datos obtenidos.

C. Participación voluntaria

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación.

D. Molestias y riesgos

La aplicación del instrumento de investigación (encuesta), no supone mayor riesgo en los pacientes. Al aplicar la encuesta durante el tiempo de espera de los pacientes previo a su ingreso a la atención de consulta externa, se busca reducir al mínimo cualesquier discomfort ocasionado por el tiempo que debe emplearse para el llenado del mismo (aproximadamente 15 minutos), sin que esto interrumpa o impida la atención médica de los participantes.

E. Beneficios

La identificación de la calidad de vida de estos pacientes brindará valiosa información para la toma de decisiones en salud, gracias a que con estos datos se podrán construir indicadores tanto de beneficio como de utilidad de la estrategia a probar (uso de gliptinas), como de futuras intervenciones en este grupo de pacientes.

F. Compensación

Por la participación en el estudio, los pacientes no recibirán compensación económica alguna; regalos o algún otro estímulo que aliente de manera deliberada su participación en esta investigación.

G. Confidencialidad

Toda la información de datos individuales de pacientes obtenidos en este estudio será manejada confidencialmente. Ni los nombres de los individuos, ni su historia clínica serán revelados. Todos los formularios para recolección de datos serán anónimos y la identificación del paciente dentro del estudio se realizará a través de un número único de participación.

H. Preguntas y libertad de retirarse del estudio

Usted es libre de retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto afecte la atención que normalmente recibe en esta unidad de salud. Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede contactarse con los investigadores responsables del equipo participante en este estudio: Doctor Giovanni Wladimir Rojas Velasco, médico familiar cursante del Doctorado en Ciencias de la Universidad de Sao-Paulo – Brasil (e-mail gwrojas@uce.edu.ec); y co-investigador el Doctor Édgar León Segovia, médico familiar-salubrista, docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador PUCE, Director de Docencia del Hospital Un Canto a la Vida (e-mail evls135@hotmail.com).

I. Publicación de resultados

Los resultados finales de este estudio serán divulgados en el futuro en forma de artículos científicos para publicación, que además se socializarán ante las autoridades de la unidad médica participante.

J. Declaración del participante

He sido informado verbalmente y por escrito acerca de esta investigación, y entiendo en lo que está involucrada. También sé a quién contactar si necesito más información, y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando este haya concluido. Entiendo que la confidencialidad será preservada. Entiendo que soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento sin que esto afecte la atención que normalmente recibo en esta unidad de salud. Estoy de acuerdo en participar en este estudio como voluntario y, recibiré una copia de esta hoja de información para conservarla.

_____	_____	_____
Fecha	Identificación del participante (cédula)	Firma/huella digital del participante
_____	_____	_____
Fecha	Identificación del testigo (cédula)	Firma/huella digital del testigo

K. Declaración del investigador

Yo, el abajo firmante, he definido y explicado al voluntario de este estudio en un lenguaje sencillo y entendible, los procedimientos de este estudio, su objetivo y los riesgos y beneficios asociados con su participación. He informado al voluntario que la confidencialidad será preservada, que es libre de retirarse del estudio en cualquier momento sin afectar la atención que recibirá en la unidad de salud. Siguiendo mis definiciones y explicaciones, el voluntario acepta participar en este estudio.

Fecha

Nombre de quien obtiene la información

Firma

ANEXOS

Anexo A – Aprobación del Comité de Ética



Quito DM, 02 de Mayo de 2017

Médico
Giovanny Rojas

Presente:

Reciba un cordial saludo de los miembros del Comité de Bioética en Investigación del Hospital Eugenio Espejo.

A través de la presente le informamos que, una vez analizado por parte de los miembros del Comité el Proyecto de Investigación: Análisis farmacoeconómico de las Gliptinas para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en Quito – Ecuador. Se le comunica que al no encontrar ningún criterio que vaya en contra de las normas de la bioética en investigación, este Comité aprueba la realización de dicho proyecto.

El Comité de Bioética en Investigación se reserva el derecho de solicitar en cualquier momento, informe del avance de su investigación.

Nota: La aprobación de este trabajo se extiende de acuerdo al cronograma de actividades, dando por concluido este consenso el último día del mismo.

Atentamente,


Dr. Carlos Rosero H.
PRESIDENTE

Ministerio de Salud Pública
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"EUGENIO ESPEJO"
COMITÉ DE
BIOÉTICA EN INVESTIGACIÓN


Dra. Maribel Cruz
SECRETARIA


MIEMBRO DEL COMITÉ

Atestado por:

Dirección Av. Gran Colombia s/n y Yaguachi PBX (593)2541-231
Sitio Web: www.hec.gob.ec
Quito - Ecuador

Anexo B – Artículo 1 publicado en la Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade



www.rbmf.org.br
ISSN 2179-7994

PERSPECTIVAS

La Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Evaluaciones Económicas, como herramientas para la toma de decisiones en la atención primaria y la salud pública

A Avaliação de Tecnologias em Saúde e Avaliações Econômicas, como ferramentas para tomada de decisões em atenção primária e saúde pública

The Evaluation of Health Technologies and Economic Evaluations, as tools for decision making in primary care and public health

Giovanni Wladimir Rojas¹, Altacílio Aparecido Nunes²

¹ Universidad Central del Ecuador (UCE). Quito, Ecuador.

² Universidade de São Paulo (USP). São Paulo, SP, Brasil.

Resumen

Los sistemas de salud se enfrentan al reto de decidir cuáles de las nuevas tecnologías disponibles deben ser utilizadas y estar disponibles con carácter prioritario a través de la cobertura estatal. De esta manera la Organización Mundial de la Salud (OMS) ratifica la importancia de la Evaluación de las Tecnologías Sanitarias (ETS), con el objetivo de fortalecer los sistemas de información y la capacidad de investigación en salud. El proceso de la preparación de un informe de ETS, requiere una búsqueda exhaustiva de la evidencia disponible; para su posterior síntesis y presentación a los interesados. Este es un paso crucial para que una tecnología sea considerada para su introducción en un sistema de salud; convirtiéndose en la cuarta y última barrera (Calidad, Seguridad, Eficacia y Costo-Efectividad); para la implementación de nuevas intervenciones en salud. Sin embargo, para determinar mejor el impacto presupuestario de las intervenciones, la ETS se basa en las herramientas proporcionadas por las Evaluaciones Económicas en Salud (EES), que pueden analizar los costos y las consecuencias clínicas del uso de una determinada tecnología particular para un problema de salud particular en un contexto particular. Esta información resulta vital cuando se consideran principios como la equidad o el costo de oportunidad (lo que se gasta en una intervención no se puede utilizar en otra), y, en última instancia, el limitado presupuesto de salud de los sistemas de salud.

Palabras clave: Evaluación de la Tecnología Biomédica; Tecnología Biomédica; Economía de la Salud; Medicina Basada en la Evidencia

Autor correspondiente:
Giovanni Wladimir Rojas.
E-mail: gwrojas@uce.edu.ec

Financiación:
ninguna declarada.

Aprobación ética:
no aplicable.

Procedencia y revisión por pares:
revisado por pares. Recibido
el: 28/02/2019. Aceptado el:
11/09/2019.

Cómo citar: Rojas GW, Nunes AA. La Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Evaluaciones Económicas, como herramientas para la toma de decisiones en la atención primaria y la salud pública. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2019;14(41):1998. [https://doi.org/10.5712/rbmfc14\(41\)1998](https://doi.org/10.5712/rbmfc14(41)1998)



Anexo C – Submisión del artículo 2 a la Revista Salud Pública

[RSAP] Envío recibido

Carlos Alberto Agudelo Calderon <caagudeloc@unal.edu.co>

Mié 11/27/2019 11:20 PM

Para: GIOVANNI WLADIMIR ROJAS VELASCO <gwrojas@uce.edu.ec>

Dr Giovanni Wladimir Rojas Velasco:

Gracias por enviarnos su manuscrito "Evaluación de Sitagliptina para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática de costo-efectividad" a Revista de Salud Pública. Gracias al sistema de gestión de revistas online que usamos podrá seguir su progreso a través del proceso editorial identificándose en el sitio web de la revista:

URL del manuscrito:

<https://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/author/submission/83755>

Nombre de usuario/o: gwrojas_2018

El artículo que ha ingresado inicia el proceso de evaluación por pares. Le informamos que este proceso dura entre seis y doce meses.

Si tiene cualquier pregunta no dude en contactar con nosotros/as. Gracias por tener en cuenta esta revista para difundir su trabajo.

Carlos Alberto Agudelo Calderon

Revista de Salud Pública

Revista de Salud Pública

<https://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica>

Anexo D – Submisión del artículo 3 a la Revista Value in Health Regional Issues

25/4/2020

ScholarOne Manuscripts



Value In Health Regional Issues

[Home](#)[Author](#)[Review](#)

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to

Value in Health Regional Issues

Manuscript ID

VIHRI-LA-2020-0074

Title

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Authors

Rojas, Giovanni

Nunes, Altacilio

Solís, Paola

Gaona, Richard

Espín, Rommel

Mollocana, Fernanda

Date Submitted

25-Apr-2020

Anexo E – Submisión del artículo 4 a la Revista Value in Health

ÍNDICE

- actividades diarias, 56
- ADA, 36
- adultos mayores, 7, 28, 34, 38, 42, 87, 92
- Agencia Europea de Medicamentos. Véase EMA
- AGREE II, 21
- América Latina, 30, 63
- American Diabetes Association. Véase ADA
- AMSTAR, 20
- análisis de sensibilidad, 7, 62, 63, 68, 71, 73, 74, 83, 90
- análisis farmacoeconómico, 7, 9, 10, 38, 47, 96
- Análisis farmacoeconómico**, 1, 2, 4, 7, 62
- ansiedad, 46, 56
- antidiabéticos orales, 27, 38, 55
- árbol de decisión, 7, 67, 69
- Atención Primaria en Salud, 7, 14
- autocuidado, 43, 46, 56, 58
- AVAC, 10, 8, 22, 23, 45, 48, 57, 65, 67, 68
- Banco Mundial, 67, 69
- Bases de datos, 18
- Brasil, 6, 8, 9, 11, 27, 42, 54, 56, 62, 74, 76, 86, 93, 100
- calidad, 7, 10, 5, 8, 9, 10, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 27, 28, 36, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 52, 54, 57, 59, 60, 65, 80, 87, 88, 89, 90, 92, 95, 96, 99
- calidad de vida, 7, 8, 9, 10, 22, 23, 27, 28, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 52, 54, 57, 60, 80, 87, 88, 89, 92, 96, 99
- calidad de vida relacionada con la salud. Véase CVRS
- CHEERS, 66, 78
- CNMB, 10, 87, 88, 94
- CNMB). Véase Cuadro Nacional de Medicamentos
- cobertura, 11, 13, 15, 16, 17, 19, 28, 32, 37, 38, 90, 91
- Comisión de Macroeconomía y Salud, 23, 68, 69, 90
- CONSORT, 32
- consulta externa, 7, 9, 10, 42, 46, 47, 96, 99
- control glicémico, 28, 31, 34, 35, 36, 38, 80, 87
- costo de oportunidad*, 8, 12, 22, 86
- costo-beneficio, 23, 37
- costo-efectividad, 7, 10, 9, 22, 26, 27, 28, 29, 32, 34, 37, 62, 63, 65, 67, 69, 73, 74, 75, 87, 90, 91
- Costo-Efectividad, 11, 15
- costos de atención, 3, 66
- costos directos, 7, 3, 35, 37, 63, 68, 73, 74
- costos indirectos, 3
- costos médicos directos, 62, 66, 74
- costo-utilidad, 10, 23, 62, 63, 65, 67, 70, 73
- Cuadro Nacional de Medicamentos, 10, 38, 87, 88, 94
- CVRS, 10, 44, 45, 46, 47, 89
- DDD, 66, 79, 82
- Diabetes mellitus, 2, 32, 41, 77
- diabetes mellitus tipo 2, 1, 2, 4, 7, 9, 1, 8, 9, 18, 27, 30, 31, 37, 42, 43, 46, 47, 48, 56, 57, 60, 62, 63, 64, 65, 68, 69, 71, 75, 77, 79, 87, 89, 90, 92, 93, 96
- Diabetes Mellitus tipo 2, 7, 9, 26, 41, 66, 96, 99
- dimensiones, 7, 17, 46, 49, 52, 56, 57, 89
- dosis diaria definida. Véase DDD
- DPP-4, 10, 30, 34, 65, 72, 74, 75, 76, 80, 91
- Ecuador, 1, 2, 4, 6, 7, 8, 1, 2, 3, 4, 8, 9, 11, 18, 24, 27, 30, 31, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 46, 47, 48, 49, 51, 54, 55, 56, 58, 62, 64, 65, 66, 68, 69, 75, 76, 79, 80, 82, 87, 89, 91, 93, 94, 96, 100
- EE, 7, 8, 9, 10, 8, 9, 11, 22, 32, Véase Evaluaciones Económicas en Salud
- Efectividad Clínica, 16, 25, 26, 93, 94
- efectos adversos, 27, 31, 34, 35, 64, 74
- EMA, 17, 31
- Encuesta Nacional de Salud, 2, 48, 55, 60, 89, 93
- ENSANUT, 48, 55, 60, 89, 93
- EQ-5D, 7, 8, 9, 10, 9, 10, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 52, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 89, 95, 97
- EQ-5D-5L, 7, 8, 9, 10, 9, 10, 42, 43, 44, 46, 47, 49, 52, 53, 56, 57, 59, 60, 61, 89, 97
- escala visual analógica. Véase EVA
- estado de salud, 43, 44, 45, 46, 56, 99
- Estrategia de búsqueda, 17, 18
- estudios observacionales, 35
- ETS, 7, 10, 7, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 17, 20, 22, 25, 26, 32, 86, 93, Véase Evaluación de Tecnologías Sanitarias
- EUnetHTA, 17, 20, 25
- EuroQol, 10, 42, 43, 47, 57, 60, 89

- EVA, 10, 43, 44, 45, 46, 51, 52, 56, 57
 Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 7, 9, 11, 13, 14, 17, 20
 Evaluaciones Económicas en Salud, 10, 7, 8, 9, 11, 22
 exenatida, 30, 35
 expectativa de vida, 67, 70, 71
 FDA, 17, 31
 Federación Internacional de Diabetes, 10, 2, 63, 77, 90, 93, 95
 FID. Véase Federación Internacional de Diabetes
Food and Drug Administration. Véase FDA
 Fundación Tierra Nueva, 1, 4, 93
 gasto sanitario, 3, 63
 glibenclamida, 7, 9, 32, 36, 49, 55, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 71, 72, 73, 75, 82, 88, 90, 92
 GLP-1, 30, 75, 80
 GPC, 17, 21, 32, 41
 GRADE, 21, 26
 Guía de Práctica Clínica. Véase GPC
 guías de práctica clínica. Véase GPC
 Guías de Práctica Clínica, 17
 HbA1c, 27, 28, 29, 34, 37, 38, 74
 hemoglobina glicosilada. Véase HbA1C
 Hipertensión Arterial, 49, 55
 hipoglicemia, 27, 28, 34, 35, 36, 38, 64, 87, 88, 92
 Hospital Un Canto a la Vida, 7, 8, 9, 10, 1, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 46, 47, 58, 65, 66, 72, 76, 82, 83, 84, 89, 90, 91, 96, 99, 100
 HTA Core Model, 16, 17, 20, 25
 HUCV, 10, 62, 63, 65, 68, 69, 70, 71, 73, 83, Véase Hospital Un Canto a la Vida
 ICER, 10, 23, 35, 37, 62, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 75, 83
 incretinas, 30
 inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4. Véase DPP-4
 inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2. Véase SGLT-2
 insulina, 30, 31, 37, 50, 57
Introducción, 25, 26, 30, 44, 59, 63, 78, 94
 ISPOR, 78, 81, 86, 94
 Markov, 23, 26
 medicamentos, 3, 14, 17, 18, 24, 35, 37, 38, 55, 59, 62, 63, 64, 66, 68, 74, 79, 87, 88, 90, 91, 94
 Medicina Basada en Evidencias, 7, 14
 Medicina Familiar, 1, 9, 42, 46, 47, 59, 96, 99
 Medicina Interna, 9, 42, 46, 47, 96, 99
 metaanálisis, 21, 28, 32, 34
 metformina, 7, 9, 18, 28, 31, 34, 35, 36, 37, 38, 49, 55, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 82, 87, 90, 92
Métodos, 7, 9, 32, 42, 47, 62, 65
 minimización de costos, 22
 Ministerio de Salud Pública, 10, 1, 8, 37, 41, 49, 64, 77, 78, 79, 87, 94
 monoterapia, 7, 9, 28, 31, 34, 35, 36
 movilidad, 46, 56, 99
 NATS-INC, 7, 8, 9, 42, 43, 48, 59, 67, 79, 89, 90, 95
 NICE, 23
 OMAIF, 16, 19, 20
 Organización Mundial de la Salud
 OMS, 10, 11, 14, 23, 25, 30, 38, 66, 68, 88, 90, 92, 93
 péptido similar al glucagón 1. Véase GLP-1
 PIB, 23, 68, 69, 73, 90
 PICO, 17, 19, 28, 29, 32
 Políticas de Cobertura, 16, 17
 prevalencia, 1, 2, 30, 42, 88, 89, 90, 92
 PRISMA, 19, 25, 28, 29, 32
 Problema de salud, 15
 Producto Interno Bruto. Véase PIB
 Pubmed, 17, 19, 28, 29, 32
 QALY, 7, 8, 9, 10, 8, 22, 23, 35, 36, 37, 42, 43, 44, 45, 48, 51, 53, 57, 58, 62, 63, 65, 67, 68, 70, 71, 75, 89, 95
 Quito, 1, 2, 4, 7, 8, 9, 1, 4, 5, 9, 38, 39, 41, 46, 54, 65, 66, 77, 79, 80, 89, 93, 94, 95, 96
Referencias bibliográficas, 38
 remuneración básica, 49, 96
Resultados, 7, 9, 19, 28, 32, 42, 49, 62, 68, 95
Resumen, 11, 18, 27, 28, 38, 42, 62
 revisión sistemática, 7, 3, 10, 20, 27, 28, 32, 34, 35, 36, 37, 75, 87, 88
 revisiones sistemáticas, 19, 28, 32, 34
 riesgo cardiovascular, 28, 34
 salud pública, 2, 11, 14, 24, 86
 SARS-CoV2, 91
 sector público de salud, 38
 Seguridad, 10, 3, 11, 15, 16, 25
 Selección de estudios, 19
 SGLT-2, 65, 75
 Síntesis de la evidencia, 21
 Sistema Público de Salud. Véase SPS
 sistemas de salud, 11, 13, 25, 27, 28, 35, 86, 87, 88
 sistemas sanitarios, 7, 2, 3, 8, 12, 22, 63, 86
 sitagliptina, 1, 2, 4, 7, 9, 10, 18, 27, 28, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 38, 47, 50, 55, 62,

63, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 75,
76, 82, 87, 88, 90, 91, 92, 96
SPS, 10, 62, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72,
73
STROBE, 32, 47, 60
sulfonilurea, 28, 31, 34, 35, 36, 37, 38, 64,
87
sulfonilureas, 7, 27, 28, 32, 34, 35, 36, 38,
64, 65, 75, 88, 92

tecnología, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,
17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 32,
34, 59, 69
terapia combinada, 7, 9, 34, 63, 74, 75,
90, 92
tercer pagador, 62, 66
tiazolinediona, 35
TreePlan, 67
UKPDS, 35
umbral, 23, 68, 69, 92
validez de la información, 20