T
1026

XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

86795

SERVICIOS DE INFO
O HISTORICO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

ATENCIÓN Y SERVICIOS FARMACÉUTICOS

"EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA DE ANTIDIABÉTICOS ORALES EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN UNA CLÍNICA DE ATENCIÓN PRIMARIA DEL IMSS EN MÉXICO D.F."

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

QFB. CHRISTIAN DÍAZ DE LEÓN CASTAÑEDA

MATRÍCULA 207382918

COMITÉ TUTORAL

TUTOR: DRA. MARINA ALTAGRACIA MARTÍNEZ
ASESOR: Q. JAIME KRAVZOV JINICH
ASESOR: DRA. ROSARIO CÁRDENAS ELIZALDE

NOVIEMBRE 2010

XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

"EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA DE ANTIDIABÉTICOS ORALES EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN UNA CLÍNICA DE ATENCIÓN PRIMARIA DEL IMSS EN MÉXICO D.F."

Visto Bueno (Vo.Bo.) del Comité Tutoral:

Tutora: Dra. Marina Altagracia Martínez_____

Asesor: Q. Jaime Kravzov Jinich_____

Asesora: Dra. Rosario Cárdenas Elizalde_____

Sustentante:

QFB. Christian Díaz de León Castañeda (Matrícula 207382918)_____

"EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA DE ANTIDIABÉTICOS ORALES EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN UNA CLÍNICA DE ATENCIÓN PRIMARIA DEL IMSS EN MÉXICO D.F."

Jurado del Examen de Grado:

Presidenta: Dra. Helgi Helene Jung Cook. _____

Vocal: Dra. Inés Fuentes Noriega. _____

Secretaria: Dra. Marina Altagracia Martínez. _____

RESUMEN

En el presente trabajo se realizó una evaluación farmacoeconómica para comparar tres antidiabéticos orales (ADO´s) de diferentes clases terapéuticas (acarbosa, metformina y glibenclamida) en el tratamiento de pacientes ambulatorios diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) después del fracaso de la modificación en el estilo de vida (dieta y ejercicio) para controlar la hiperglucemia en una clínica de atención primaria del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en México D.F y durante un horizonte temporal de un año.

Se realizó una revisión de guías terapéuticas para el tratamiento de la DM2 para diseñar un árbol de ciclos de Markov en el programa Tree Age® con fines de realizar la evaluación farmacoeconómica. Se consideró una terapia de rescate como terapia dual combinada (metformina+glibenclamida) en caso de fracaso de la monoterapia con las alternativas terapéuticas. Se realizó una evaluación de los costos totales anuales y de la eficacia (en términos de probabilidad de éxito del tratamiento, es decir alcanzar niveles de $HbA_{1c} \leq 7\%$) de las alternativas terapéuticas y de la terapia de rescate propuesta. Los resultados de costos y eficacia obtenidos se utilizaron para programar el árbol de ciclos de Markov construido para obtener relaciones costo-efectividad de las alternativas terapéuticas en el horizonte temporal planteado.

La glibenclamida mostró tener la menor relación costo -efectividad ($3639.^{65} /QALY), seguida por la metformina ($3957.^{97} /QALY), y por último la acarbosa ($5471.^{60} /QALY) con mayor frecuencia de efectos adversos. Se concluyó que la monoterapia con glibenclamida es la más costo-efectiva, por lo que puede ser la más recomendada en el tratamiento farmacológico oral inicial de pacientes con DM2.

AGRADECIMIENTOS

INSTITUCIONALES

Este trabajo contó con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por medio de la beca con número de registro 228303, proporcionada durante todo el curso de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas, por lo que se extiende este agradecimiento a dicha institución.

AGRADECIMIENTOS

PERSONALES

- A Jehová, el único Dios verdadero y Todopoderoso, que por su voluntad he terminado este trabajo y llegado a donde estoy ahora, y seguiré llegando hasta donde él quiera. Toda Gloria y toda Honra sean para ti Padre amoroso en el nombre precioso de Jesús.
- A todas aquellas personas que me han ayudado a seguir adelante a lo largo de mi carrera profesional y mi vida en general, entre ellos mis familiares, hermanos en fe, compañeros, amigos, y demás personas que me estiman y aprecian.
- A la Universidad Autónoma Metropolitana por haberme abierto sus puertas, para estudiar esta Maestría en Ciencias Farmacéuticas, y a los profesores de la Maestría en general por ayudarme a entender mejor el amplio y apasionante campo de estudio de las Ciencias Farmacéuticas.
- A la Dra. Marina Altagracia y el Dr. Jaime Kravzov por haberme ofrecido este trabajo de investigación y a la Dra. Rosario Cárdenas por haber colaborado en la realización de este trabajo.
- A la Dra. Helgi Jung y a la Dra. Inés Fuentes por haber participado como miembros del jurado del examen de grado.

Christian Díaz de León Castañeda

ÍNDICE

1. Introducción **8**

2. Marco Teórico **9**

2.1. Generalidades de la diabetes mellitus 9

2.2. Clasificación actual de la diabetes mellitus y otras categorías regulación alterada de la glucosa 10

2.3. Diagnóstico de diabetes mellitus, TAG y GBA 18

2.4. Epidemiología de la diabetes mellitus 22

2.5. Historia natural y patogénesis de la DM2 30

2.6. Tratamiento de los pacientes diagnosticados con DM2 35

2.7. Tratamiento no farmacológico de la DM2 40

2.8. Tratamiento farmacológico de la DM2 41

2.9. Antidiabéticos orales 45

2.10. Antidiabéticos orales en el sector público del sistema de salud 66

2.11. Introducción a la farmacoeconomía 68

3. Planteamiento del Problema **74**

4. Hipótesis **76**

5. Objetivos **76**

6. Metodología **77**

7. Resultados **83**

8. Discusión **114**

9. Conclusiones **117**

10. Referencias **118**

Anexos **124**

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónico-degenerativa caracterizada por la hiperglucemia en ayunas y posprandial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la diabetes mellitus con niveles de glucosa en ayunas mayores de 126 mg/dL.

A largo plazo, la DM2 puede desencadenar el desarrollo de enfermedad micro y macrovascular (riesgo cardiovascular), neuropatía y nefropatía provocando grandes implicaciones económicas para la sociedad mexicana, además de afectar la productividad, calidad y esperanza de vida de los pacientes. Actualmente nuestro país se encuentra entre los primeros 10 países con mayor prevalencia de DM2 (alrededor del 10 %) y es la principal causa de muerte y morbilidad.

Posterior al diagnóstico de DM2, las guías terapéuticas nacionales e internacionales recomiendan la modificación en el estilo de vida del paciente (aplicación de un programa de dieta y ejercicio) como terapia inicial. Posterior a la observación del fracaso de la terapia para alcanzar niveles glucémicos aceptables (niveles de $HbA_{1c} \leq 7$ %, según consensos de grupos de expertos, aunque aún se encuentra en debate) es recomendado el inicio de terapia con antidiabéticos orales (ADO´s) y su evaluación antes del inicio de la terapia con insulina o sus análogos.

Actualmente en el Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) del Sector Salud Pública se tienen incluidos 6 antidiabéticos orales: metformina, glibenclamida, acarbosa, pioglitzanona, rosiglitazona y sitagliptina pertenecientes a cinco diferentes clases terapéuticas. Actualmente en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) los antidiabéticos orales más ampliamente usados en la terapia farmacológica inicial son la metformina, la glibenclamida y la acarbosa.

En el presente trabajo se realizó una evaluación farmacoeconómica de tipo costo-efectividad de estas tres alternativas terapéuticas en el inicio de la terapia farmacológica de pacientes diagnosticados con DM2 en las clínicas de atención primaria de dicha institución.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. GENERALIDADES DE LA DIABETES MELLITUS

2.1.1. Reseña histórica

La hoy conocida como diabetes mellitus es una enfermedad que fue reconocida desde la antigüedad, los estados poliúricos fueron descritos hacia 1550 A.C. en un papiro egipcio. El término *diabetes*, que proviene del griego "pasar a través" fue primero usado por Aretaeus de Cappadocia en el segundo siglo D.C. como una descripción genérica de condiciones que causan incremento de excreción de orina. La asociación de poliuria con la presencia de una sustancia de sabor dulce en la orina fue notada en el quinto a sexto siglo DC por dos médicos hindús (Susruta y Charuka), quienes describieron la orina de ciertos pacientes poliúricos como de sabor parecido a la miel, pegajosa y atrayente de hormigas; además distinguieron entre dos formas de diabetes, una que afecta a gente de mayor edad y más robusta, y la otra que afecta a gente delgada y quienes no sobreviven mucho tiempo.[1,2]

El término *diabetes mellitus*, una alusión al sabor amielado de la orina, fue primero usado en el siglo XVIII por John Rollo, para distinguir de otros estados poliúricos en que la orina era insabora. El concepto de que la diabetes era una enfermedad sistémica derivada en la sangre fue elaborado un siglo antes (s XVII) por Matthew Dobson, un médico inglés quien publicó una serie de experimentos que mostraron que el suero de un paciente con diabetes así como la orina contenían una sustancia sabor dulce llamada azúcar.[1,2]

En el s. XIX , Claude Bernard hizo numerosos descubrimientos en el campo del metabolismo y diabetes, describió el almacenamiento de glucosa en el hígado como un glucógeno; Oskar Minkowski y Josef Von Mering observaron que la pancreatectomía producía diabetes en perros; Langerhans sugirió que los islotes pancreáticos producían una sustancia que disminuía la glucosa, posteriormente esta sustancia fue llamada insulina por Jean Meyer en 1909, aproximadamente una década antes de su descubrimiento.[1,2]

2.1.2. Manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus

Aunque la diabetes mellitus (DM) ha sido reconocida por muchos siglos y grandes avances han sido hechos desde el descubrimiento de la insulina en el entendimiento de la diabetes y metabolismo, no hubo clara o ampliamente aceptada definición del estado diabético hasta principio de los ochentas. En 1980 el Comité Experto en DM de la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió al estado diabético como un estado de hiperglucemia crónica que puede resultar de varios factores ambientales y genéticos a menudo actuando conjuntamente.[3,4]

La DM se caracteriza por hiperglucemia crónica resultante de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina, o ambas, lo que provoca alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas. Cuando está plenamente expresada, la diabetes se caracteriza por la hiperglucemia en ayunas, pero la enfermedad también puede ser reconocida durante etapas menos evidentes, como por la presencia de intolerancia a la glucosa.[3,4]

La DM se puede presentar con síntomas característicos como sed, poliuria, polidipsia, visión borrosa, pérdida de peso e infecciones. En sus casos más severos pueden desarrollarse estados de cetoacidosis o un estado hiperosmolar no cetótico y conducir a estupor, coma, y en ausencia de tratamiento efectivo, a muerte.

Las complicaciones a largo plazo de la DM incluyen el desarrollo progresivo de enfermedad de los capilares de los riñones y retina, daño de los nervios periféricos y excesiva aterosclerosis. Las manifestaciones clínicas de éstas complicaciones, por lo tanto, incluyen nefropatía que puede conducir a falla renal, retinopatía con ceguera potencial, neuropatía con riesgo de úlceras en los pies y posterior amputación, articulaciones de Charcot, y características de disfunción autonómica, incluyendo disfunción sexual. La gente con diabetes está en un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular, vascular periférica y cerebrovascular.[3,4]

2.2. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS Y OTRAS CATEGORÍAS DE REGULACIÓN ALTERADA DE LA GLUCOSA

2.2.1. Clasificaciones previas

Antes de 1979 por lo menos había seis grupos de criterios para hacer el diagnóstico de diabetes, por lo que existían muchas discrepancias entre los criterios diagnósticos provocan desacuerdos entre la sociedad médica. En 1979, el Grupo de Diabetes de

Estados Unidos (National Diabetes Data Group, NDDG) propuso un criterio diagnóstico y clasificación basados en un estudio en pacientes que desarrollaron retinopatía diabética, esta propuesta fue revisada, modificada y adoptada en el segundo reporte del Comité Experto en Diabetes de la OMS en 1980 y en una forma modificada en 1985. En el reporte de 1980 se propusieron 2 clases mayores de diabetes mellitus que fueron denominadas diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID), o tipo 1, y diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID), o tipo 2. En el reporte de 1985 los términos tipo 1 y tipo 2 fueron omitidos pero las clases DMID y DMNID fueron retenidas y fue introducida una nueva clase de diabetes mellitus relacionada a la malnutrición (DMRM). Ambos reportes (1980 y 1985) incluyeron otros tipos de diabetes: la intolerancia a la glucosa (TAG) y la diabetes mellitus gestacional (DMG).[4-10]

2.2.2. Nueva clasificación y terminología

Aunque un número de causas especificas de la diabetes mellitus se han identificado, la etiología y la patogénesis de los tipos más comunes son poco entendidas. La mayoría de los casos de diabetes caen en dos grandes categorías etiológicas llamadas tipo 1 y tipo 2, pero el grado de heterogeneidad entre estos dos tipos permanece incierta. Debido al creciente número de formas de diabetes en que una etiología puede ser reconocida, la clasificación clínica actual propuesta por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 1997 y aprobada por la OMS en 1999, y que sustituye a la clasificación propuesta en 1985 por esta última organización, ahora clasifica a la diabetes de acuerdo a las etapas clínicas que presenta y a los tipos etiológicos que pueden desencadenarla (**Figura 1**). Las etapas clínicas reflejan que la diabetes avanza a través de varios estados en su historia natural y que los sujetos pueden pasar de una etapa a otra en cualquier dirección.[4-10]

La nueva clasificación busca definir a cada paciente en base principalmente a la etapa clínica que presente (grado de deficiencia o acción de la insulina) tomando en cuenta otras categorías de hiperglucemia, y también tomando en cuenta el tipo etiológico que resulta del conocimiento de las causas que provocan la hiperglucemia, incluyendo la diabetes. En la ausencia de información concerniente a la etiología, las personas con diabetes o aquellas que están desarrollando la enfermedad, pueden ser categorizadas en estas etapas clínicas de acuerdo a sus

características clínicas, mientras que la clasificación etiológica de la enfermedad puede ser detectada en cualquier etapa durante el desarrollo de la diabetes, aún durante la etapa de normoglucemia.[4-10]

La nueva clasificación aprobada por la OMS ha eliminado los términos *diabetes mellitus insulino-dependiente* y *diabetes mellitus no insulino-dependiente*, en base a que estos términos suelen confundirse, por lo que se sugiere una clasificación basada en patogénesis. Los términos tipo 1 y tipo 2 son retenidos. Por otra parte, la clase DMRM ha sido eliminada, y la clase TAG ha sido reclasificada como una etapa clínica dado que esta puede ser observada en cualquier desorden hiperglucémico, y no es por sí misma diabetes.[4-10]

2.2.3. Etapas clínicas del desarrollo de diabetes mellitus

La nueva clasificación propuesta toma en cuenta los varios grados de hiperglucemia (etapas clínicas) que pueden presentarse en los sujetos individuales durante el desarrollo de la diabetes independientemente de su etiología (**Figura1**). Inicialmente, la regulación de la glucosa es normal (normoglucemia). Este estado normal es seguido por un periodo de variable duración en que la regulación de la glucosa está deteriorada, el cual es un estado metabólico intermediario entre homeostasis normal de la glucosa y diabetes, y que puede ser identificado por anormalidad en la concentración de la glucosa en ayuno, o anormalidad en la tolerancia a la glucosa. Finalmente, la diabetes es caracterizada por la hiperglucemia en ayuno o marcada anormalidad en la tolerancia a la glucosa, o ambas. Esta clasificación clínica refleja que ningún tipo etiológico de diabetes puede pasar o progresar a través de varias etapas clínicas ("asintomática a sintomática") durante su historia natural. Sin embargo, los individuos pueden pasar de una etapa a otra en ambas direcciones.[4-10]

Normoglucemia: Los procesos etiológicos que principalmente conducen a diabetes mellitus comienzan, y pueden ser reconocidos, en algunos sujetos quienes tienen tolerancia a la glucosa normal. El reconocimiento del proceso patológico a una etapa temprana puede ser útil si puede ser prevenida la progresión a etapas más avanzadas. La clasificación propuesta incluye esta etapa de normoglucemia en la que son clasificadas personas que tienen evidencia del proceso patológico que

puede conducir a diabetes mellitus, o en quienes a ocurrido un proceso reverso de la hiperglucemia.[4-10]

Tolerancia Alterada a la Glucosa (TAG): o "**intolerancia a la glucosa**" fue considerada una clase de diabetes en la clasificación de la OMS previa, pero es ahora considerada como una etapa en la historia natural del desarrollo de la diabetes. Es un estado presente en individuos cuya tolerancia a la glucosa está por encima del rango considerado como normal, pero menor del considerado como diagnóstico de diabetes. Una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) es necesaria para detectar este transtorno. La TAG es más frecuente en mujeres, su prevalencia estimada de 10 % es mayor con la edad, y varía en función de la raza.[4-10]

Glucemia Basal Alterada (GBA): Esta categoría fue introducida en las clasificaciones de 1997 de la ADA y posteriormente en 1999 por la OMS. Se refiere a concentraciones de glucosa en ayuno que son menores de las requeridas para diagnosticar diabetes mellitus, pero más altas que el rango "normal" de referencia. Estos pacientes tienen un riesgo cinco veces superior de desarrollar diabetes. Su riesgo cardiovascular es superior y también es superior la mortalidad, aunque datos prospectivos son escasos y datos recientes sugieren un menor riesgo de progresión que el que se tiene con TAG. Según los criterios de la OMS y la FID, se estima una prevalencia del 5% o superior, prevalencia que aumenta con la edad; con los criterios de la ADA, su prevalencia se triplica o cuadruplica.[4-10]

La TAG y la GBA no son sinónimos y pueden representar diferentes anormalidades de regulación de la glucosa, aunque pueden ocurrir juntas. Hay evidencia de que la GBA puede estar asociada con una reducción en la secreción de insulina, mientras que la TAG puede estar asociada con resistencia a insulina. Los individuos con cualquiera de estos dos estados tienen un alto riesgo de progresar a diabetes. La TAG es frecuentemente asociada con la presencia de los indicadores del síndrome metabólico o de resistencia a insulina. En muchas poblaciones la proporción de individuos con GBA es menor que la de individuos con TAG.[4-10]

Diabetes mellitus (DM): La diabetes mellitus propiamente diagnosticada, independientemente de su causa, puede ser subdividida en etapas clínicas en función del requerimiento de insulina del paciente.[4-10]

- Insulina no requerida
- Insulina requerida para control: La insulina es utilizada para control metabólico más que como sobrevivencia.
- Insulina requerida para sobrevivir: Es necesaria la insulina para sobrevivir.

Etapas clínicas / Tipos Etiológicos	NORMO-GLUCEMIA	HIPERGLUCEMIA			
		TAG y(o) GBA	DIABETES MELLITUS		
	Tolerancia a la glucosa normal		No se necesita insulina	Insulina: para control	Insulina: para sobrevivir
Tipo 1	←				→
Tipo 2*	←			→	- - →
Otros tipos específicos*	←			→	- - →
Hiperglucemia gestacional*	←			→	- - →

Figura 1. Desórdenes de glucemia: tipos etiológicos y etapas clínicas
* En raros casos, los pacientes en estas categorías pueden requerir insulina para sobrevivir.
TAG=tolerancia alterada a la glucosa, GBA=Glucosa Basal Alterada

2.2.4. Tipos etiológicos

Los tipos etiológicos representan procesos o desórdenes que pueden terminar en diabetes mellitus. La nueva clasificación etiológica está dividida en cuatro grandes grupos: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diabetes mellitus de otros tipos etiológicos específicos, y diabetes mellitus gestacional (DMG).[5-10] (**Tabla 1**)

Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)

La clase etiológica tipo 1 abarca la mayoría de casos que son principalmente debidos a la destrucción mediada por procesos autoinmunes de las células β del páncreas, lo que puede conducir a diabetes en que la "insulina es necesaria para sobrevivir" a fin de prevenir el desarrollo de cetoacidosis, coma y muerte. Mientras este tipo de diabetes es caracterizada por la presencia de anticuerpos contra ácido glutámico descarboxilasa (GAD), células del islote pancreático, insulina o la proteína parecida a tirosina fosfatasa (ICA 512), que identifican el proceso autoinmune asociado por la destrucción de las células β, en algunos casos no hay evidencia de anticuerpos presentes entonces se clasifican como "tipo 1 idiopática". Aquellas formas de destrucción o falla de las células β cuyas causas pueden ser

reconocidas, no son incluidas en éste tipo de diabetes (p.ej. fibrosis quística y defectos mitocondriales).[5-10]

La velocidad de destrucción de las células β es muy variable, puede ser rápida en niños, pero está bien descrita una forma de progreso lento previamente conocida como "diabetes autoinmune latente en adultos" (LADA por sus siglas en ingles). Los picos de incidencia de este tipo etiológico de diabetes se presentan en niños y adolescentes, pero puede ocurrir a cualquier edad. Los pacientes son raramente obesos, sin embargo, la presencia de obesidad no es incompatible con el diagnóstico.[5-10]

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Incluye la forma más común de diabetes y es caracterizada por desórdenes de resistencia a insulina y secreción de insulina, pudiendo ser predominante cualquiera de las dos. Usualmente ambas están presentes cuando la diabetes se manifiesta clínicamente. La gente con DM2 es frecuentemente resistente a la acción de la insulina, y a menudo en su vida no necesitan tratamiento con insulina para sobrevivir. Este tipo de diabetes frecuentemente no es diagnosticada por muchos años debido a que la hiperglucemia a menudo no es suficientemente severa para provocar síntomas notables de diabetes. Sin embargo, estos pacientes presentan un incrementado riesgo de desarrollar complicaciones micro y macro vasculares.[5-10]

Las razones específicas del desarrollo de este tipo de diabetes no son aun conocidas, pero se sospecha que los componentes genéticos están fuertemente involucrados. La destrucción autoinmune del páncreas no ocurre, y los pacientes no tienen ninguna otra causa conocida de diabetes (**Tabla 1**).[5-10]

El riesgo de desarrollar DM2 incrementa con la edad, obesidad y pérdida de actividad física. Ocurre más frecuentemente en mujeres con anterior GDM, en aquellos con hipertensión o dislipidemia, y su frecuencia varia en los diferentes subgrupos étnicos. La DM2 es a menudo asociada con predisposición familiar – genética. La genética de la DM2 es muy compleja y no está claramente definida.

Diabetes mellitus de otros tipos específicos

Dentro de los otros tipos de patogénesis que desencadenan diabetes mellitus, están defectos genéticos en la función de las células β, defectos genéticos en la acción de

la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, inducción por químicos o fármacos, infecciones virales, formas poco frecuentes de diabetes mediada por procesos inmunes y otros síndromes genéticos algunas veces asociados con diabetes (**Tabla 1**).[5-10]

Diabetes mellitus gestacional (DMG)

Diabetes gestacional es intolerancia a carbohidratos resultando en hiperglucemia de variable severidad con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo. Esta definición aplica independientemente de si se necesita o no insulina para el tratamiento, o si la condición persiste después del embarazo. Las mujeres con alto riesgo de desarrollar diabetes gestacional incluyen mujeres mayores de 25 años de edad, aquellas con peso corporal elevado, aquellas con historia previa de metabolismo anormal de la glucosa (TAG y(o) GBA) o historia familiar de diabetes.[5-10]

Tabla 1. Clasificación etiológica de diabetes mellitus[a 5-10]

I.	**Diabetes tipo 1**[b] (destrucción de la célula β, comúnmente conduciendo a deficiencia de insulina absoluta)	
	A.	Mediada por procesos immunes
	B.	Idiopática
II.	**Diabetes tipo 2**[b] (puede ir desde resistencia a insulina predominante con relativa deficiencia de insulina, hasta defecto de secreción de insulina predominante con relativa resistencia a insulina)	
III.	**Otros tipos específicos**	
	A.	Defectos genéticos de la función de la célula β.
		1. Cromosoma 20, HNF-4α (MODY1)
		2. Cromosoma 7, glucocinasa (MODY 2)
		3. Cromosoma 12, HNF-1α (MODY 3)
		4. Cromosoma 13, IPF-1 (MODY 4)
		5. DNA mitocondrial, mutación 3243
		6. Otros
	B.	Defectos genéticos en la acción de la insulina
		1. Resistencia a insulina tipo A
		2. Leprechaunismo
		3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
		4. Diabetes lipoatrópica
		5. Otros
	C.	Enfermedades del páncreas exocrine
		1. Pancreatopatía fibrocalculosa
		2. Pancreatitis
		3. Trauma / pancreatectomía
		4. Neoplasia
		5. Fibrosis quística
		6. Hemocromatosis
		7. Otras
	D.	Endocrinopatías
		1. Síndrome de Cushing

DIRECCIÓN GENERAL DE INFORMACIÓN ARCHIVO HISTÓRICO

		2. Acromegalia
		3. Feocromocitoma
		4. Glucagonoma
		5. Hipertiroidismo
		6. Somatostatinoma
		7. Aldosteronoma
		8. Otras
	E.	Inducida por fármacos o químicos
		1. Acido nicotínico
		2. Glucocorticoides
		3. Hormona tiroidea
		4. Agonistas α-adrenérgicos
		5. Agonistas β-adrenérgicos
		6. Tiazidas
		7. Dilantina
		8. Pentamidina
		9. Vacor
		10. Terapia con α-interferón
		11. Diazoxida
		12. Otras
	F.	Infecciones
		1. Rubeola congenital
		2. Citomegalovirus
		3. Otras
	G.	Formas poco frecuentes de diabetes mediada por procesos inmunes
		1. Síndrome de autoinmunidad a insulina
		2. Anticuerpos anti-receptor de insulina
		3. Síndrome de Stiff-man
		4. Otras
	H.	Otros síndromes genéticos algunas veces asociados con diabetes
		1. Síndrome de Down
		2. Síndrome de Klinefelter
		3. Síndrome de Turner
		4. Síndrome de Wolfram
		5. Ataxia de Friedreich
		6. Corea de Huntington
		7. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
		8. Distrofia miotónica
		9. Porfiria
		10. Síndrome de Prader-Willi
		11. Otros
IV.	**Diabetes mellitus gestacional (DMG)**	

[a] HNF, factor nuclear de hepatocito; MODY, (maturity-onset diabetes of the young) diabetes de tipo adulto en jóvenes; IPF, factor promoter of insulin.

[b] Los pacientes con cualquier forma de diabetes pueden requerir tratamiento con insulina en alguna etapa de su enfermedad. El uso de insulina no clasifica por sí mismo al paciente.

2.3. DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS, TAG Y GBA

2.3.1. Marcador diagnóstico

Hasta el momento no existe ningún otro marcador confiable que el alto nivel de glucosa en sangre para identificar el estado diabético. El diagnóstico depende de la demostración de niveles anormales de glucosa sanguínea. Cabe mencionar que la determinación de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) aún no está recomendada como un marcador diagnóstico de diabetes debido a la ausencia de estandarización de metodología y de estándar de referencia universal para la calibración interlaboratorios.[5-10]

2.3.2. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus, TAG y GBA

Los criterios diagnósticos de diabetes mellitus aprobados por la ADA en 1997 y por la OMS en 1999 pretenden evitar el retraso en el diagnóstico mediante tres vías posibles; cada una, en ausencia de una hiperglucemia inequívoca, debe ser confirmada en los días siguientes[5-10]:

1. Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) y una glucemia plasmática al azar (a cualquier hora del día) >200 mg/dl.
2. Dos determinaciones de glucemia basal en plasma venoso >126 mg/dL. (ausencia de ingesta calórica en las 8 horas previas).
3. Dos determinaciones de glucemia en plasma venoso >200 mg/dL a las 2 horas en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).

Los criterios diagnósticos de diabetes mellitus, TAG y GBA se muestran en la Tabla 3 y Figura 2.

2.3.3. Métodos diagnósticos

- **Glucemia basal en plasma venoso (GBP)**

Es el método recomendado para el diagnóstico de diabetes y la realización de estudios poblacionales. Es una prueba precisa, de bajo costo, reproducible y de fácil aplicación. La medición de glucosa en plasma es aproximadamente un 11% mayor que la glucosa medida en sangre total en situación de ayuno o basal. En los estados no basales (posprandiales), ambas determinaciones son prácticamente iguales.[5-10]

- **Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)**

Consiste en la determinación de la glucemia en plasma venoso a las dos horas de una ingesta de 75 g de glucosa en los adultos (Tabla 2). Aunque es un método válido para el diagnóstico de diabetes, las recomendaciones sobre su uso difieren. La ADA (1997) no la recomienda en la práctica habitual, a diferencia de la OMS (1999), que propone su empleo en el diagnóstico de diabetes asintomática. La prueba es poco reproducible por la dificultad del cumplimiento en la preparación (Tabla 2), más costosa e incómoda[5-10].

Se recomienda utilizar la PTOG en los siguientes casos:

- Cuando exista fuerte sospecha de diabetes (complicaciones microvasculares, síntomas, resultados contradictorios o dudosos, etc.) y existan glucemias basales normales.
- En pacientes con GBA de 110-125 mg/dl repetidas, para comprobar el diagnóstico de diabetes, o con TAG, particularmente en población mayor y del sexo femenino.

Tabla 2. Condiciones para la realización de la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG)

No realizar la prueba en caso de:	Glucemia basal >126 mg/dl. Enfermedad aguda o estrés postquirúrgico (retrasar tres meses). Tratamientos farmacológicos que no puedan ser suspendidos.
Preparación	Al menos tres días antes dieta común y rica en hidratos de carbono (mínimo de 150 g/día) y actividad física sin restricciones.
Método	Ayuno absoluto 8-12 horas (excepto agua). Realizar la prueba por la mañana (entre 8-10 horas). Administración oral de 75 g de glucosa en 250 ml de agua (embarazadas 100 g y en niños 1,75 g/kg de peso). El paciente permanecerá sentado y no fumará durante la prueba. En la población general es suficiente con una determinación a las dos horas. A las embarazadas se les realizarán tres extracciones (1, 2 y 3 horas después de ingerir el equivalente a 100 g de glucosa).

Tabla 3. Diagnóstico de diabetes mellitus, TAG y GBA en base a las pruebas de PTOG y GBP[5-10]

		Glucosa en ayuno en plasma venoso (GBP)			
		Normal[a]	Alteración[a]	Diabetes	No determinada
		< 100 mg/Dl	100 - 125 mg/dL	≥ 126 mg/dL	
PTOG Glucosa en plasma después de 2h	< 140 mg/dL	Normal[b]	GBA	Diabetes	"Normal"
	140 - 199 mg/dL	TAG[b]	GBA / TAG[c]	Diabetes	TAG
	≥ 200 mg/dL	Diabetes[b]	Diabetes[b]	Diabetes	Diabetes
	No determinada	"Normal"	GBA	Diabetes	Desconocida

[a] Las recomendaciones de la ADA de 1997 y de la OMS de 1999 para valores de glucosa plasmática en ayuno fueron : normal, <110 mg/dL (6.1 mmol/L); alterada, 110-125 mg/dL (6.1-6.9 mmol/L).

[b] Estas categorías son identificables únicamente si se realiza la PTOG.

[c] Esta categoría es actualmente clasificada por las recomendaciones de la ADA como GBA y TAG, y por la OMS solo como TAG. Debido a que los sujetos tienen aproximadamente el doble de riesgo de desarrollar diabetes que aquellos con GBA únicamente o TAG únicamente, es preferible establecer esta categoría como GBA y TAG.

2.3.4. Evaluación de la DM

La evaluación universal de la diabetes no es costo-efectiva. Se recomienda la evaluación anual de la diabetes mediante la prueba de glucosa en ayunas en la población de riesgo, definida por hipertensión, hiperlipidemia, obesidad, diabetes gestacional o patología obstétrica (macrosomia, abortos de repetición, malformaciones), GBA y TAG a cualquier edad; y cada tres años en pacientes de 45 años o más, dentro de un programa estructurado de prevención cardiovascular (Figura 2). No se recomienda la glucemia capilar en sangre total como prueba diagnóstica en las poblaciones de riesgo.[11]

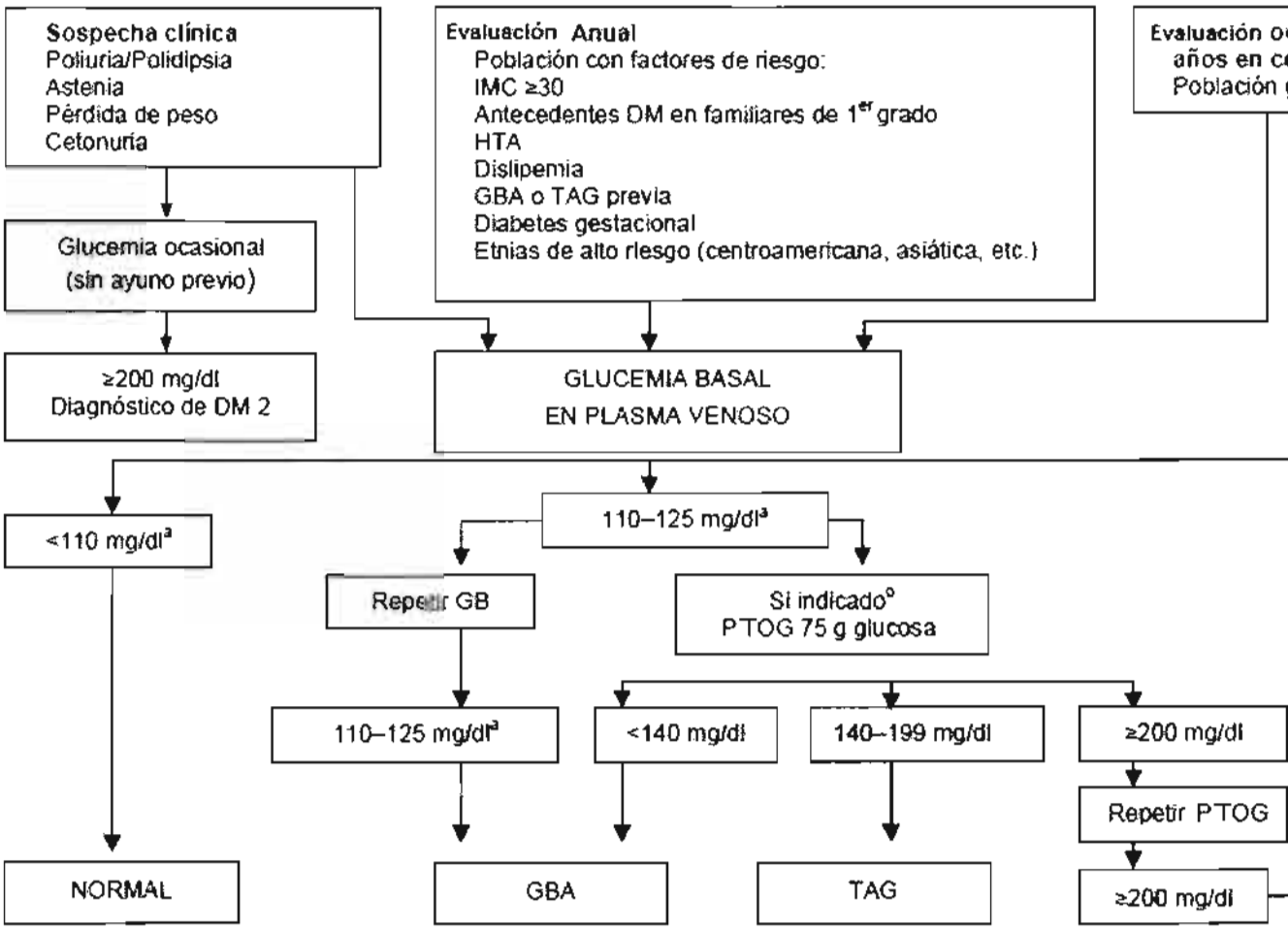


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico y evaluación de la DM2 en base a criterios OMS/FID 2006 (tomado clínica sobre diabetes tipo 2 [11])

a Criterios OMS/FID 2006

b Indicado en caso de sospecha de diabetes con glucemias basales normales y en algunos casos de pacientes con GBA repeti sobre todo en población mayor y mujeres.

PTOG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa; GB: Glucemia basal; GBA: Glucemia basal alterada; TAG: Tolerancia alterada a la g glucosa)

2.4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS

2.4.1. Perfil global.

Prevalencia.

Para el 2007 la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas inglesas) estimó una población total mundial de 6.6 billones, con una población adulta (20-79 años de edad) de 4.1 billones, de la cual 246 millones con diabetes (prevalencia 6.0 %). Para el 2025 este mismo organismo estima una población total mundial de 7.9 billones con 5.2 billones de adultos de los cuales 380 millones con diabetes (prevalencia de 7.1 % en esta población).[12] Ver la **Tabla 4**.

Tabla 4. Prevalencia mundial de diabetes y TAG[12]

	2007	2025
Población		
Población total mundial (billones)	6.6	7.9
Población adulta (20-79 años de edad, billones)	4.1	5.2
Población adulta con DM (millones)	6.0	7.3
Prevalencia (%)	246	380
Población adulta con TAG (millones)	7.5	8.0
Prevalencia (%)	308	418

La DM2 es la forma más común de diabetes, alrededor de 85-95 % de los diabéticos en países desarrollados y una más alta proporción en países en desarrollo. Es más mucho más prevalente en el grupo de edad de 40 – 80 años, debido a que diabetes tipo 2 se presenta clínicamente más frecuentemente dentro de este grupo de edad (**Figura 3**). Sin embargo, no significa solamente un problema de adultos, la edad de comienzo de la diabetes tipo 2 ha disminuido, resultando en una fuerte carga durante las edad productiva.[12]

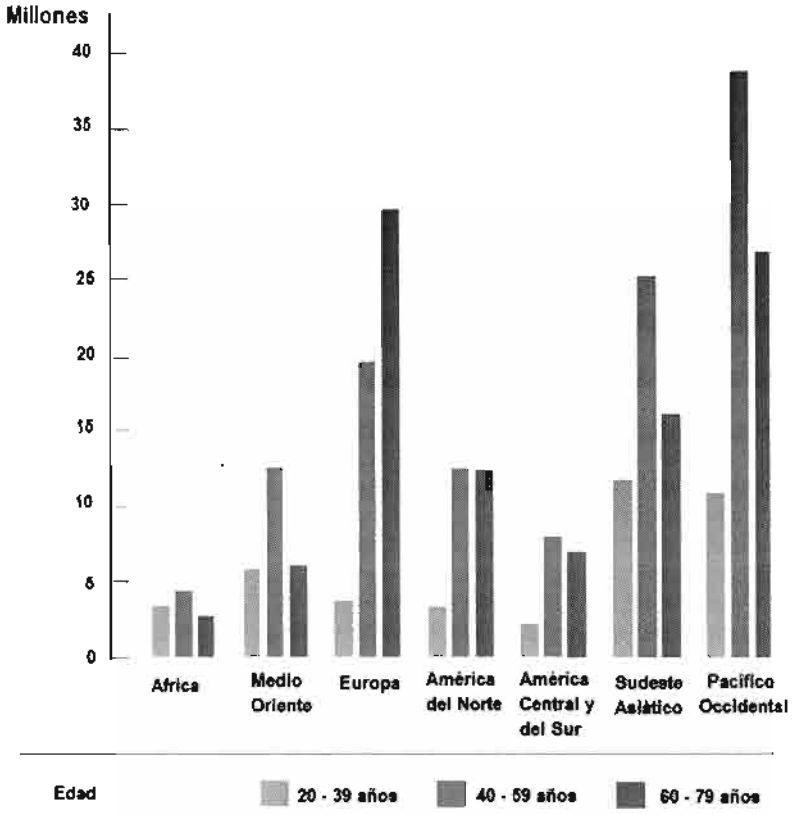


Figura 3. Estimaciones para el 2007 de población adulta con diabetes (20-79 años de edad) estratificada, por región geográfica (Fuente: FID, Atlas of Diabetes 3rd ed., 2006)

Mortalidad

Según los estimados de la OMS[13] en el 2005, 1.1 millones de personas murieron por diabetes, aunque esto puede subestimar la verdadera carga de la diabetes, ya que aunque la gente puede vivir por años con diabetes, su causa de muerte es usualmente registrada como enfermedad del cardiaca o falla renal. Una estimación alterna, tomando en cuenta a las muertes en que la diabetes fue una condición contribuyente, sugiere que aproximadamente 2.9 millones de muertes por año son atribuibles a la diabetes. Casi 80 % de las muertes por diabetes acurren en países de bajos a medios ingresos. Casi la mitad de las muertes por diabetes ocurren en personas menores a 70 años, y 55 % de las muertes por diabetes son de mujeres. Las muertes por diabetes se incrementarán en más del 50 % en los siguientes 10 años sin acción urgente. Notablemente, las muertes por diabetes están proyectadas a incrementarse cerca de un 80 % en países de ingresos medio a alto entre 2006 y 2015.

En el 2006, la IDF estimó que para el 2007 la diabetes causaría 3.8 millones de muertes entre adultos mayores de 20 años, aproximadamente 6.0 % de la mortalidad

total mundial, y cerca de 2 terceras partes de estas muertes ocurrirían en población de países en desarrollo.[12]

Carga de la enfermedad en el mundo

En el 2006, la IDF estimó que para el 2007 los gastos directos en salud en el cuidado de pacientes con diabetes, estarían entre 232 y 422 billones de dólares, tres cuartos de este gasto global serían usados en el cuidado de individuos de edad entre 50 y 80 años, debido a que la prevalencia de diabetes es más alta en este grupo de edad y por otra parte, el impacto de complicaciones es mayor y más caro en individuos ancianos.[12]

2.4.2. Diabetes mellitus en México

Prevalencia

Los estimados para el 2007 publicados por la FID[12] colocan a México en el décimo lugar a nivel mundial, con una prevalencia cercana al 11 % y con tendencia a incrementarse a cerca del 13 % para el 2025 (**Figura 4**).

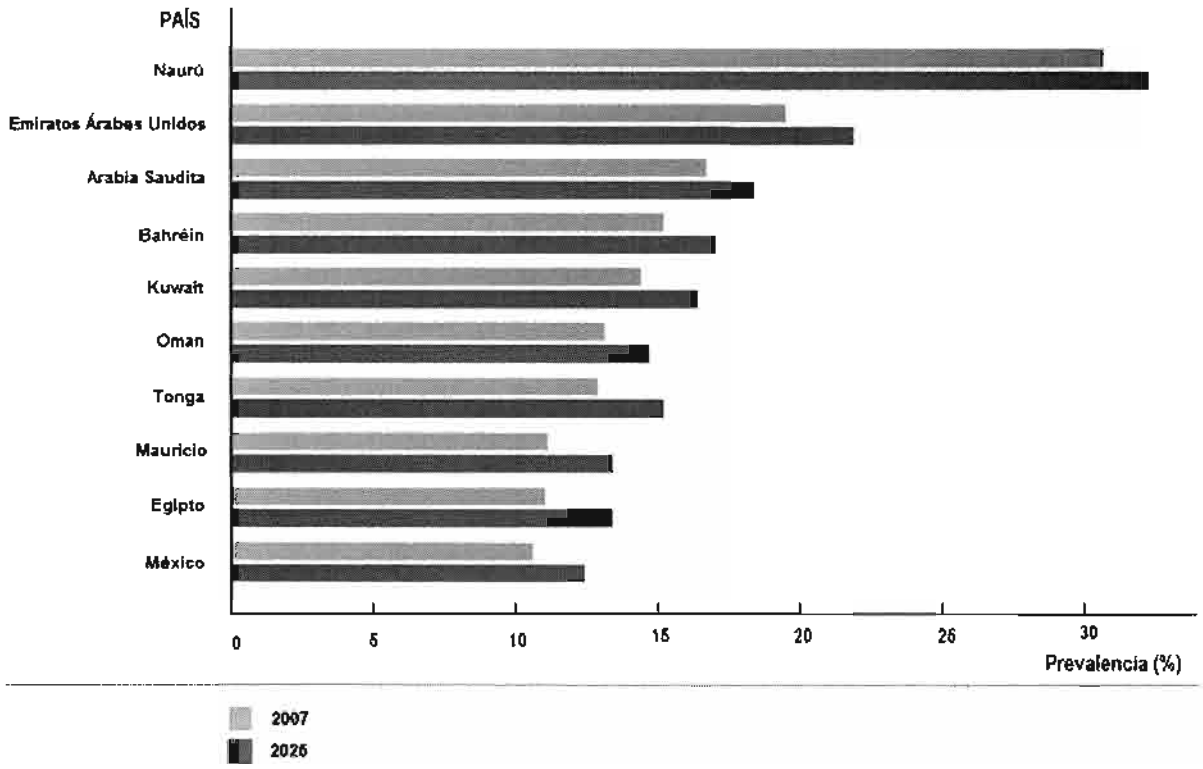


Figura 4. Países con mayor prevalencia de diabetes (grupo de edad 20-79 años) en el 2007 con proyección al 2025 (Fuente: FID, Atlas of Diabetes 3rd ed., 2006 [12])

Los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006, arrojaron una prevalencia de diabetes (por diagnóstico médico previo) en los adultos (>20 años de edad) a nivel nacional de 7%, y fue mayor en las mujeres (7.3%) que en los hombres (6.5%). En el estrato de 50 a 59 años, dicha proporción llegó a 13.5%, 14.2% en mujeres y 12.7% en hombres. En el estrato de 60 a 69 años, la prevalencia fue de 19.2%, 21.3% en mujeres y 16.8% en hombres[15].

Mortalidad

En el 2007, el Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS) reportó a la diabetes como la principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres[16]. Por otra parte, las complicaciones más frecuentes de la diabetes, las enfermedades isquémicas del corazón, figuran en segundo lugar en ambos sexos (**Tablas 5 y 6**).

Tabla 5. Principales causas de mortalidad en varones en México (2007)[a]
(Fuente: SINAIS-SSA 2007[16])

No.	Causa	Muertes	Tasa*
01	Diabetes mellitus	33,310	64.0
02	Enfermedades isquémicas del corazón	31,478	60.5
03	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	20,941	40.2
04	Enfermedad cerebrovascular	13,912	26.7
05	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	11,132	21.4
06	Accidentes de vehículo de motor (tránsito)	8,190	15.7
07	Infecciones respiratorias agudas bajas	7,815	15.0
08	Agresiones (homicidios)	7,777	14.9
09	Nefritis y nefrosis	6,362	12.2
10	Enfermedades hipertensivas	6,226	12.0
	Causas mal definidas	5,430	10.4
	Las demás causas	132,337	254.2
	TOTAL	**284,910**	**547.2**

* Tasa por cada 100,000 hombres.

Tabla 6. Principales causas de mortalidad en mujeres en México (2007)[a]
(Fuente: SINAIS-SSA 2007[16])

No.	Causa	Muertes	Tasa*
01	Diabetes mellitus	37,202	69.2
02	Enfermedades isquémicas del corazón	24,543	45.7
03	Enfermedad cerebrovascular	15,362	28.6
04	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	8,592	16.0
05	Enfermedades hipertensivas	8,372	15.6
06	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	6,905	12.9
07	Infecciones respiratorias agudas bajas	6,760	12.6
08	Nefritis y nefrosis	5,372	10.0
09	Tumor maligno de la mama	4,609	8.6
10	Desnutrición calórico protéica	4,533	8.4
11	Tumor maligno del cuello del útero	4,046	7.5
	Causas mal definidas	5,129	9.5

	Las demás causas	97,911	182.2
	TOTAL	229.336	426.9

Tasa por cada 100,000 mujeres.

[a] Para la construcción de las tasas se utilizó la Base de Datos de Defunciones 2007. INEGI/Secretaría de Salud y Proyecciones de la población de México, 2005-2050. Consejo Nacional de Población. México, 2006.

Carga de la enfermedad en México

En México, la diabetes es la causa más frecuente de incapacidad prematura, ceguera y falla renal, además de una de las principales causas de morbilidad. Una publicación sobre la estimación del gasto por diabetes del Sistema de Salud mexicano (gasto público) en el 2005, estimó el costo total de la enfermedad de 317 MDD[a]. Los costos directos significaron en aquél año 140 MDD (12 % por atención médica de rutina, 39 % por terapia farmacológica, 12 % por hospitalización, y 32 % por tratamiento de complicaciones), los gastos debidos al manejo de complicaciones crónicas fueron de 45 MDD (73 % por nefropatía, 11% por retinopatía, 10 % por enfermedad cardiovascular, 3.6 % por neuropatía, y 2.4 % por enfermedad vascular periférica). Los gastos indirectos significaron 177 MDD sin tomar en cuenta gastos por mortalidad y discapacidad.[17]

Una publicación reciente analizó los gastos debidos al tratamiento de la diabetes en el ámbito privado a través de costos "del bolsillo" y costos pagados a través de seguros médicos privados en el 2005. Se dedujo que del total de gasto en México en ese año (317 MDD), 52 % correspondió a gastos "del bolsillo", 3 % a gastos pagados por seguros privados, y 45 % a gasto público.[18]

Publicaciones recientes han sido propuesto acciones a tomar en el Sistema de Salud mexicano con fines de reducir la incidencia y prevalencia de diabetes y sus consecuencias en los próximos años.[18,20]

[a] MDD= millones de dólares (USA). En enero del 2005, 1 dólar = 11.15 pesos mexicanos.

2.4.3. Factores de riesgo del desarrollo de DM2

La DM2 resulta de interacciones entre factores genéticos y ambientales a lo largo de la vida.

Factores genéticos: La importancia de los factores genéticos en el desarrollo de la DM2 ha sido ampliamente reconocida tanto a un nivel individual (historia familiar de DM2) como a un nivel de poblaciones (fondo étnico). Estas evidencias han sido soportadas por estudios de seguimiento en gemelos, estudios de historia familiar, y estudios de poblaciones con diferentes orígenes étnicos viviendo en el mismo ambiente. A pesar de la fuerte evidencia de que la susceptibilidad a la DM2 es heredada, los genes específicos de esta susceptibilidad y su modo de herencia aún no han sido determinados.[21-25]

Factores ambientales: La evidencia de que la exposición a ciertos factores ambientales influencian el desarrollo de DM2 proviene del estudio de poblaciones migrantes. Los rápidos cambios en la prevalencia e incidencia de DM2 en muchas poblaciones en el mundo, algunas veces sobre el curso de una o dos generaciones, puede sólo ser explicado por el efecto de factores ambientales. [21-25]

Factores ambientales de exposición temprana

- **Peso al nacer:** Información reciente ha mostrado fuerte evidencia de una asociación inversa entre peso de nacimiento y desarrollo posterior de resistencia a insulina, intolerancia a la glucosa y DM2. La asociación se ha tratado de explicar de diversas maneras, una hipótesis sugiere que la interacción entre talla pequeña al nacer y posterior obesidad en la vida refleja una patogénesis integrada. Otra hipótesis alternativa es que la asociación entre peso al nacer y DM2 resulta de efectos pleiotrópicos de genes que influencian el crecimiento fetal y la susceptibilidad a diabetes. [21-25]
- **Exposición a diabetes en el útero***:* Se ha hallado evidencia de que la exposición del feto a diabetes en el útero es fuertemente asociado al desarrollo de TAG y DM2 en el mismo, independientemente del rol genético predisponente por la herencia de la madre. [21-25]

- **Dieta temprana del infante :** En estudios basados en algunas poblaciones, se ha encontrado evidencia de que la alimentación del pecho materno es un factor protector contra sobrepeso, obesidad y desarrollo de DM2. [21-25]

Factores ambientales de exposición a lo largo de la vida

Los factores de riesgo de DM2 en adultos han sido extensivamente estudiados y muchos son ahora bien reconocidos. En la Tabla 7 se muestra algunos factores de riesgo reconocidos y otros en cuestión.

- **Obesidad:** La adiposidad en el cuerpo total y patrones de grasa corporal elevados son grandes determinantes de DM2 en muchas poblaciones. El depósito de grasa intra abdominal, marcado por circunferencia de la cintura grande o alta relación cintura-cadera, es un independiente factor de riesgo a cualquier nivel de índice de masa corporal (IMC) en ambos sexos.
- **Inactividad física:** Entre varios estudios en poblaciones, se ha documentado consistentemente la alta prevalencia de diabetes en personas con bajos niveles de actividad física.
- **Dieta inadecuada:** Aunque se cree que la dieta desempeña un papel importante en el desarrollo de DM2, existe mucha controversia acerca de la relación entre la cantidad y calidad de nutrientes específicos y el riesgo de diabetes. Una mayor ingesta de grasas poliinsaturadas (vegetales) y ácidos grasos de cadena larga Ω-3 (aceite de pescado) podría ser beneficiosa, mientras que una mayor ingesta de grasas saturadas y ácidos grasos *trans* (que se forman cuando vegetal o aceite de pescado son endurecidos por hidrogenación parcial) podria alterar el metabolismo de la glucosa y aumentar la resistencia a la insulina. Los alimentos con alto índice glucémico, especialmente cuando se combinan con una baja ingesta de fibra, aumentan de dos a tres veces el riesgo de la DM2. Recientemente se ha encontrado una asociación inversa entre el consumo de productos de granos enteros (pan integral, arroz integral, avena) y el riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares. En contraste, el mayor consumo de granos refinados (pan blanco, arroz blanco, cereales refinados, cereales para el desayuno) aumenta el riesgo de diabetes. Algunas investigaciones sugieren que la disminución de

la ingesta de algunos minerales como el magnesio, calcio, y potasio aumentan el riesgo de DM2. El hábito de fumar se asocia con un aumento moderado en el riesgo de diabetes, mientras que el consumo moderado de alcohol se asocia con un decremento en el mismo.

Tabla 7. Resumen de factores de riesgo de DM2 establecidos y posibles[21-24]

Variables demográficas Edad Grupo étnico Historia familiar de diabetes **Variables fisiológicas** Alto nivel de glucosa (en ayuno o postprandial) Baja secreción de insulina Síndrome metabólico *Bajo nivel de magnesio* *Bajo nivel de cromo* *Altos niveles de ácidos grasos en plasma* *Baja globulina de unión a hormonas sexuales* Baja actividad física Hábito de fumar *Depresión*	**Relacionados con obesidad** Alta adiposidad total Distribución de grasa central Alta grasa intra-abdominal Larga duración de obesidad Ganancia de peso **Variables de la dieta** Alto consumo calórico *Alto consumo de grasas saturadas* *Bajo consumo de fibra* *Alto consumo de alimentos de alto índice glucémico* *Bajo consumo de vitamina D* *Bajo consumo de magnesio* *Bajo consumo de potasio* *Bajo consumo de grasas poliinsaturadas* *Bajo consumo de grasas vegetales* *Bajo consumo de granos enteros.*

Los factores escritos en letras cursivas indican que no existe todavía mucha evidencia para soportarlas.

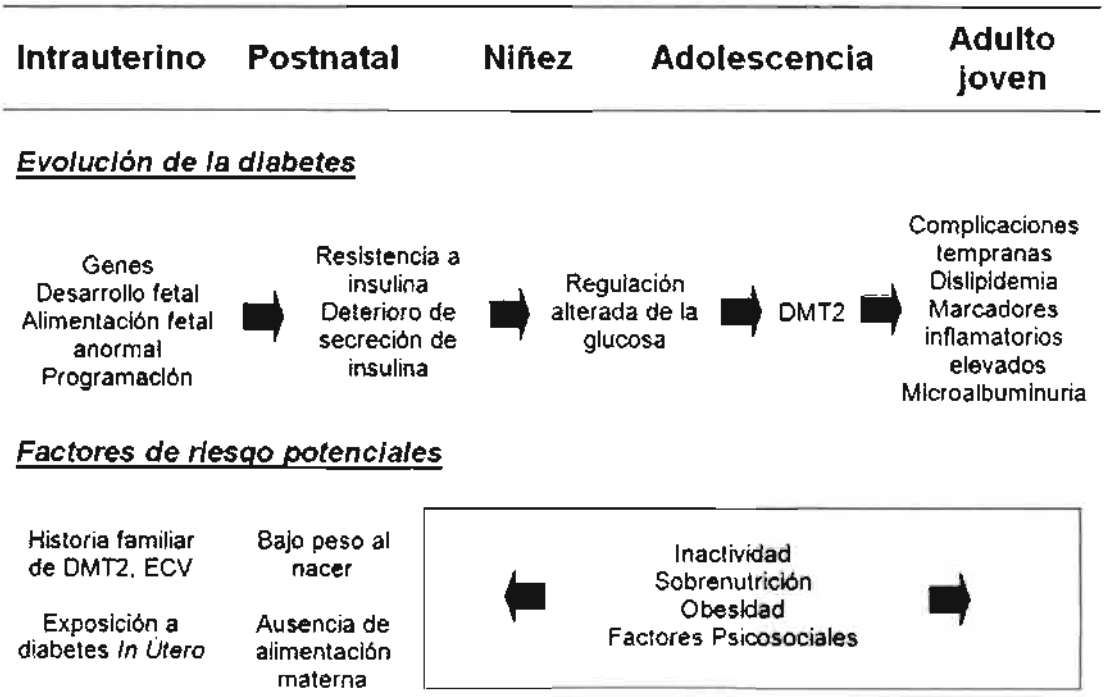


Figura 5. Factores de riesgo de DM2 desde una perspectiva en el curso de la vida (Diagrama tomado de Dabelea 2004[21])

2.5. HISTORIA NATURAL Y PATOGÉNESIS DE LA DM2

Horizonte clínico de la enfermedad

Como se mencionaba durante la clasificación de la diabetes mellitus en puntos anteriores del presente capítulo, la DM2 es una enfermedad crónico-degenerativa que se manifiesta clínicamente a través de diferentes etapas clínicas. Estas etapas van desde un estado de normoglucemia a los estados de regulación alterada de la glucosa ("prediabetes"): TAG y GBA, pudiéndose presentar cualquiera de las dos o ambas juntas, y finalmente a diabetes con diferentes grados de avance que pueden distinguirse por la necesidad de insulina (**Figura 1**).

Fisiopatología

La DM2 es la consecuencia final de la combinación de distintos defectos metabólicos; cada uno de éstos resulta a su vez de la interacción de factores determinantes genéticos y ambientales. Aunque se le considera como una sola enfermedad, se trata de un trastorno genéticamente heterogéneo con una expresión final común. Sin embargo, dentro de ésta heterogeneidad es probable que en cada población predomine un tipo genético específico.[25-28]

Las anormalidades fisiopatológicas de la DM2 mejor identificadas son dos, ambas de tipo progresivo: los procesos que destruyen las células β del páncreas, con consecuente deficiencia en la secreción de insulina y los que resultan en resistencia a la acción de la insulina (resistencia a insulina) en sus tejidos blanco, es decir la incapacidad en diferentes grados de estos tejidos para utilizar la glucosa sanguínea. Estos defectos cambian de expresión a lo largo de la historia natural de la enfermedad, algunos se inician mucho tiempo antes de que pueda hacerse el diagnóstico clínico de la enfermedad y continúan cambiando conforme ésta avanza. De ésta manera, los mecanismos fisiopatológicos y las anormalidades metabólicas de la DM2 varían en magnitud, y aun en naturaleza, según la etapa de la historia natural de la enfermedad en que se estudien.[25-28]

En el desarrollo de la DM2, la secreción de insulina inicialmente incrementa en respuesta a la progresión de la resistencia a insulina que ocurre en el hígado, el tejido adiposo y las células de músculo esquelético, para mantener regulación de glucosa en sangre normal. Con el progreso de la enfermedad, hay un deterioro progresivo de la función de las células β, por lo que la secreción de insulina llega a

ser insuficiente en respuesta a la estimulación de la glucosa, lo que determina que exista la progresión desde normogluccemia hasta estados prediabéticos y finalmente, diabetes. (**Figuras 6 y 7**). [25-28]

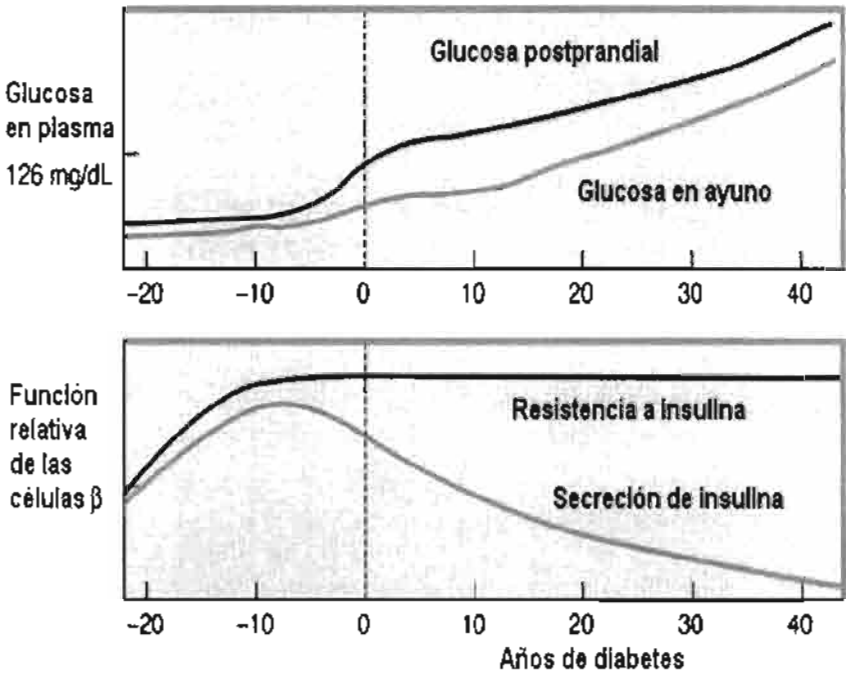


Figura 6. Parámetros clínicos durante el progreso desde normoglucemia a diabetes (traducción al español del diagrama presentado por Unger)

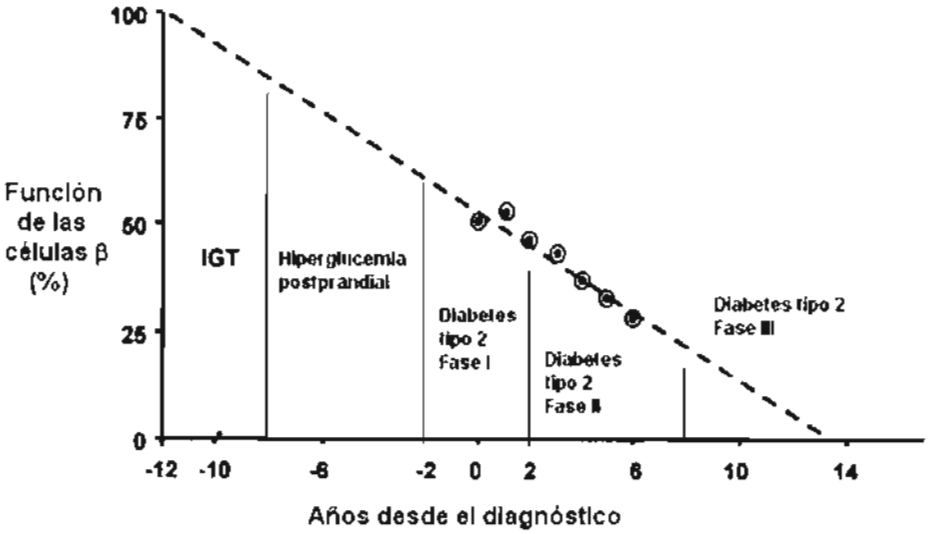


Figura 7. Representación esquemática de los estados prediabéticos como una función de la capacidad secretora de insulina de las células β pancreáticas[b]

[b] Los puntos de datos son tomados del cálculo HOMA (Homeostasis Model Assessment) del % de capacidad secretora de insulina en función del tiempo en un grupo de la población del estudio UKPDS. Los datos son extrapolados antes del inicio de la enfermedad clínica y después de la misma. (traducción al español del diagrama presentado por Levovitz HE en Joslin's Diabetes mellitus)

Etiológicamente la DM2 puede abarcar desde RI predominante con relativa deficiencia de insulina (más común), hasta defecto de secreción de insulina predominante con relativa RI.

- **La resistencia a insulina y su relación con el síndrome metabólico**

La RI es caracterizada por una reducción en la capacidad de los tejidos blanco de la insulina (células de musculo esquelético, adipocitos y hepatocitos) para responder al estímulo de la misma, es decir, para utilizar la glucosa sanguínea. La RI es una entidad separada de la DM2. Muchos individuos tienen RI y nunca desarrollan diabetes debido a que no tienen anormalidades de las células β pancreáticas. La RI está asociada con un grupo de anormalidades metabólicas que se refieren como **síndrome metabólico**[c] (SM), cuyos componentes son todos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), siendo la obesidad la piedra angular de su fisiopatologia (**Tabla 8**).[29-31]

Tabla 8. Componentes del Síndrome metabólico[29-31]

• Resistencia a insulina	• Hiperinsulinemia
• Obesidad central	• Presión sanguínea sistólica y diastólica elevada
• Dislipidemia	• Triglicéridos plasmáticos elevados
• HDL-colesterol bajo	• Partículas densas de LDL
• Estado procoagulante	• Incremento en fibrinógeno plasmático
• Anormalidades vasculares	• Incremento en excreción urinaria de albúmina
• Disfunción endothelial	• Hiperuricemia
• Inflamación no infecciosa	

Los pacientes con SM están también en un alto riesgo de desarrollar diabetes debido a que ellos tienen regulación alterada de la glucosa: TAG y(o) GBA, que son factores de riesgo de diabetes.

- **Mecanismos de resistencia a insulina (RI) en la DM2**

Los niveles elevados de ácidos grasos libres (AGL´s) pueden provocar RI y deficiente secreción de insulina. En ciertas condiciones esto es benéfico debido a que se preserva el uso de carbohidratos para tejidos vitales como el sistema nervioso central. Sin embargo, durante periodos prolongados de exceso de energía, la RI inducida por los AGL´s llega a ser contraproducente debido a que no hay

[c] Aunque el síndrome metabólico (SM) es ampliamente reconocido como un importante estado patológico, el criterio de definición que califica a un paciente con SM permanece abierto a debate y controversia.

necesidad de preservación de carbohidratos. Dentro de estas condiciones, los niveles de glucosa permanecen normales mientras que la secreción de insulina basal y postprandial del páncreas sea suficiente (hiperinsulinemia) para compensar la RI (**Figura 6**). Los niveles elevados de AGL´s y otros metabolitos de grasas, incluyendo el diacil-glicerol (DAG), inducen RI deteriorando la señalización intracelular inducida por insulina. El DAG, un producto del metabolismo de triglicéridos, es un potente activador de la proteína cinasa C (PKC), cuando esta enzima es activada, la señalización de insulina es alterada, conduciendo a RI y complicaciones relacionadas con la diabetes como nefropatía y retinopatía. Un cambio en los niveles de DAG es acompañado por la activación de la vía del factor nuclear NF, que parece jugar un rol en la patogénesis de ECV.[25-31]

Los AGL´s producen RI en el hígado bloqueando la capacidad de la insulina para suprimir la glucogenólisis, lo que resulta en un incremento en la producción de glucosa hepática mientras el paciente ya está en el estado hiperglucémico. Por otra parte, la hiperinsulinemia promueve en el hígado la absorción de AGL´s y la producción de triglicéridos intracelulares resultando en enfermedad de hígado graso.

La grasa visceral, que es prominente en la obesidad, además de producir altos niveles de AGL´s, también influencia la RI a través de modular la síntesis, almacenamiento y liberación de mediadores inflamatorios incluyendo TNF (que provoca deterioro en la acción de la insulina), IL-6 y péptidos adiponectina (factor protector de RI) y adipocitocinas como leptina (influencia el comportamiento alimenticio, el balance de energía y los almacenamientos de grasa en el cuerpo), y resistina (antagoniza la acción de la insulina y deteriora la tolerancia a la glucosa). Por otra parte, la misma RI en los adipocitos promueve la movilización de AGL´s de los mismos hacia la circulación.[25-31]

La variación genética puede jugar un rol significativo en las anormalidades metabólicas asociadas con la obesidad. Existen discrepancias en la RI en obesos y no obesos (no todas las personas obesas tienen RI) que pueden ser explicadas como el resultado de variaciones genéticas en la señalización intracelular provocada por insulina.[25-31]

Asociada con la elevación de secreción de insulina observada en pacientes con TAG, está la elevación de triglicéridos en plasma e hipertensión. Los niveles

elevados de triglicéridos son responsables del desarrollo de infiltración de hígado graso (esteatohepatitis no alcohólica) y dislipidemia aterogénica.[25-31]

Aunque el número de receptores de insulina está reducido en individuos obesos, no ocurre reducción en la actividad de estos receptores en el hígado o musculo esquelético de pacientes con DM2, esto sugiere que la RI surge de anormalidades en la señalización intracelular que conduce a la movilización de canales de glucosa a la membrana plasmática. Se ha encontrado que los receptores de insulina en DM2 tienen disminuida actividad tirosina cinasa, resultando en defectos en los mecanismos post-unión intracelulares involucrados en el transporte de glucosa.

Los receptores proliferadores de peroxisomas (RPP´s) también juegan un rol importante en el desarrollo de RI. Cuando son activados por prostaglandinas y leucotrienos, estos receptores regulan la expresión genética de proteínas involucradas en el almacenamiento de AGL´s. La obesidad y la DM2 están relacionadas con la activación de estos receptores, recientemente fueron descritas dos familias cuyas mutaciones en estos receptores causaron RI severa y diabetes.[25-31]

- **Mecanismos del deterioro de la secreción de insulina de las células β en la DM2**

Los pacientes con DM2 tienen niveles de AGL´s elevados debido a la RI en los adipocitos, lo que promueve la lipólisis y consecuente liberación de AGL´s. Aunque los AGL´s incrementan la secreción de insulina, los niveles elevados crónicos en plasma de AGL´s provocan reducida respuesta a hiperglucemia de las células β, y la apoptosis de estas mismas células.[25-31]

Los niveles elevados de glucosa inhiben la oxidación de ácidos grasos en las células β, lo que puede conducir a la acumulación de coenzima A de cadena larga (CoA-CL), la cual puede estar implicada en procesos como interferir con la actividad normal de los canales de potasio, al desacoplamiento del metabolismo oxidativo de la glucosa conduciendo a menor cantidad de ATP intracelular. Por otra parte, la acil-CoA se podría inhibir la señalización intracelular del receptor de insulina a través de influencias en las proteínas involucradas en esta señalización.

Otro mecanismo de lipotoxicidad puede estar mediado por la síntesis a partir de AGL´s de ceramidas, las cuales han mostrado inhibir la expresión del gen de insulina e inducir apoptosis por varias vías.[25-31]

El deterioro en el funcionamiento de las células β en la secreción de insulina está mediado también por mecanismos de resistencia a la misma en estas mismas células. El mecanismo de RI en las células β puede resultar de mutaciones que afectan la estructura del receptor de insulina o de cualquiera de los mecanismos involucrados en la señalización intracelular que conducen a la movilización de canales de glucosa a la membrana.[25-31]

Otro mecanismo de daño a las células β es la hiperglucemia crónica. El metabolismo oxidativo de la glucosa conduce a la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), que pueden dañar a las células β Las células β tienen bajas cantidades de catalasa y superóxido dismutasa, que normalmente metabolizan las ROS. Las ROS pueden inducir la actividad NF-kB, que puede ser proapoptótico.[25-31]

Otro mecanismo de citotoxicidad es la formación de depósitos de amilina[(d)] (*islote amiloide*). Pequeños agregados de amilina son citotóxicos *in vitro*, lo cual se ha sugerido es debido a formación de canales (por la agregación de moléculas de amilina) que pueden conducir al influjo de calcio a las células β. Otro mecanismo de citotoxicidad posible es la agregación intracelular después de la interacción con membranas liposomales. Los islotes amiloides están ausentes en sujetos no diabéticos con RI, por lo que parece más probable que la formación amiloide sea relativamente de última ocurrencia durante la patofisiología de la DM2.[25-31]

2.6. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON DM2

El enfoque del tratamiento debe considerar a la "persona completa" con diabetes y no sólo los niveles de control glucémico a ser alcanzados o la terapia a ser empleada para lograrlos. Para éste fin, es más probable tener éxito con un equipo de salud integrado, esto es incluyendo al médico, al nutriólogo, al educador en diabetes, al fisioterapeuta, y hasta los trabajadores sociales y psicólogos. Aunque en muchos casos, dicho equipo puede no existir, el médico y el paciente pueden hacer considerable progreso juntos.[32-35]

[d] También conocida como polipéptido del islote amiloide (**IAPP**, por sus siglas en inglés).

En la elección del tratamiento de los pacientes diagnosticados con DM2 está implicada una evaluación inicial del paciente, la educación del paciente y familiares, el establecimiento de metas del tratamiento a seguir, y el establecimiento de un programa de seguimiento de resultados.[32-35]

2.6.1. Evaluación inicial del paciente

Una vez que el diagnóstico de diabetes ha sido establecido, el médico debe obtener una historia detallada y realizar una examinación completa con las pruebas apropiadas de laboratorio. [32-35]

- **La historia del paciente:** Una historia detallada es el fundamento del buen cuidado en diabetes. El conocimiento acerca de la presentación clínica ayuda al médico a determinar si el paciente tiene diabetes tipo 1 ó tipo 2. [32-35]
- **Examinación Física:** La examinación física es una parte fundamental de la evaluación inicial. Debe ser puesta especial atención a la altura y el peso, índice de masa corporal (IMC), presión sanguínea y estado vascular. La examinación neurológica debe incluir una cuidadosa búsqueda de evidencia de neuropatía. El médico debe poner atención también en el pie del paciente. Un oftalmólogo con experiencia debe examinar los ojos. [32-35]
- **Estudios de laboratorio:** La elección de pruebas de laboratorio a realizar debe ser determinada por la presentación clínica del paciente. Si el paciente se encuentra en un estado de cetoacidosis diabética, o es sintomático de hiperglucemia, urgentemente el grado de ésta última debe ser evaluado así como el estado ácido-base, los niveles de electrolitos y la presencia de acetona. En situaciones no agudas, las mínimas pruebas requeridas son un urianálisis completo y determinaciones de glucosa en sangre y HbA_{1C}. Ahora es usual adicionar a estas pruebas la de lípidos, función hepática y renal, electrolitos y un conteo sanguíneo completo. Los estudios de lípidos (colesterol total, triglicéridos, colesterol de alta densidad, colesterol de baja densidad) son un importante aspecto de la evaluación de la diabetes debido al alto riesgo de ECV del paciente con DM2. Una prueba de microalbuminuria también es recomendada, dado que la presencia de microproteinuria anuncia el futuro desarrollo de enfermedad renal y es un factor de riesgo independiente de ECV. En pacientes de mayor edad o en

pacientes con alta presión sanguínea o con historia familiar de enfermedad cardiaca, un electrocardiograma puede ser realizado. Si están presentes factores de riesgo cardiovascular, o si el paciente planea comenzar un programa de ejercicio, puede realizarse una prueba de estrés cardiaco. [32-35]

2.6.2. Educación del paciente y familiares

Para el paciente con DM2 la educación es un proceso a lo largo de la vida y una oportunidad para mejorar técnicas de autocuidado y para reconocer el principio de posibles complicaciones. El acceso a materiales educativos impresos y a servicios de enfermeras educadoras capacitadas en diabetes ayuda a facilitar éste proceso. La familia debe participar en el proceso educativo tanto como sea posible, sin embargo el paciente debe estar alentado para aceptar la responsabilidad a menos de que tenga condiciones mitigantes. Las metas iniciales de educación son ayudar a la familia y al paciente a comprender la patofisiología básica de la diabetes. En la primera visita es apropiado discutir brevemente la racionalidad del control glucémico para evitar complicaciones potenciales. Es importante educar al paciente en su programa nutricional y su programa de control de peso, cómo debe ser su dieta, que alimentos debe evitar y por qué, y los programas de ejercicio que debe realizar para evitar lesiones. Los pacientes que reciban terapia con antidiabéticos orales (ADO´s) deben tener conocimiento acerca de la acción de estos medicamentos y sus efectos adversos; también deben comprender que con el tiempo muchos pacientes no responden a estas medicaciones y necesitarán insulinoterapia. También es importante educar sobre el monitoreo de glucosa sanguínea y sobre administración de insulina, si fuera necesario. [32-35]

2.6.3. Establecimiento de metas clínicas del tratamiento

- ***Metas iniciales:*** En pacientes con DM2 previamente diagnosticada con pobre control, las metas iniciales deben estar dirigidas a la eliminación de los síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, vaginitis, fatiga, y visión borrosa), la restauración de los valores normales de química sanguínea, y la restauración de la sensación de bienestar.[32]
- ***Metas a largo plazo:*** Una vez que las metas iniciales sean alcanzadas, se puede proceder a trabajar en el plan necesario para lograr el éxito a largo

plazo. La terapia de los pacientes con DM2, debe estar dirigida a factores de riesgo cardiovascular (componentes del síndrome metabólico) así como a la reducción de la hiperglucemia con fines de prevenir los riesgos a la salud que conlleva a largo plazo.[32] Los factores de evaluación del paciente a considerar y niveles de objetivos a considerar en la elección del tratamiento del paciente se enlistan a continuación:

Factores de evaluación del paciente a considerar	Niveles de objetivos del tratamiento
– Edad y género del paciente. – Tiempo que el paciente ha tenido DM2. – Las anormalidades metabólicas coexistentes (p.ej. hiperlipidemia, hipertensión, obesidad, infertilidad, desorden tiroideo). – Presencia de complicaciones micro- y(o) macro-vasculares. – Estatus socioeconómico. – Tipo de empleo así como horas de trabajo. – Éxitos y fracasos de tratamientos previos. – Presencia y severidad de síntomas relacionados con diabetes.	– controlar la hiperglucemia, – mejorar la sensibilidad a insulina, – preservar la función de las células β, – reducir la producción de glucosa hepática, – mejorar la utilización periférica de glucosa, y – retardar o prevenir las complicaciones micro- y macro-vasculares.

- **Metas glucémicas de la terapia.** Los resultados de varios estudios clínicos controlados como el Diabetes Control and Complications Trial (DCTT), The Stockolm Diabetes Study, el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), y el Kumamoto Study han mostrado evidencia de que el control glucémico previene el comienzo así como el retardo de la progresión de las complicaciones microvasculares a largo plazo de la diabetes tanto tipo 1 como tipo 2. Actualmente se encuentra en debate los niveles de control glucémico más apropiados, debido a que recientes estudios encontraron mayor mortalidad cardiovascular en grupos con mayor régimen de control glucémico.[35]

  Un reciente concenso establece que un nivel de $HbA_{1c} \geq 7$ % debe servir como alerta para iniciar o cambiar la terapia con el objetivo de alcanzar una $HbA_{1c} < 7$ %. Sin embargo esta meta no es apropiada o practica para algunos pacientes, y se requiere aplicar para cada paciente un juicio clínico basado en los beneficios y riesgos potenciales de un régimen intensificado. Para cada paciente antes de tomar decisiones, se debe tomar en cuenta

factores como esperanza de vida, riesgo de hipoglucemia y la presencia de enfermedades cardiovasculares.[35]

- **Factores de calidad de vida a considerar**

El objetivo general es el mantenimiento de la salud y bienestar a través del control de la enfermedad. Es importante no fomentar un estilo de vida que sea completamente dominado por diabetes. Los pacientes deben controlar su diabetes y seguir el estilo de vida deseado lo mejor posible. Esto no es siempre fácil de cumplir, especialmente en pacientes con diabetes muy inestable. Una minoría de pacientes están severamente incapacitados y deben establecerse metas realistas y promover un comportamiento desaprobado por el paciente.[32]

En el caso de mujeres diabéticas que desean tener hijos, ayudarlas a alcanzar un embarazo exitoso es un aspecto muy importante de la atención en diabetes. A menos que el médico tenga experiencia considerable en ésta área, es preferible para el paciente ser referido a un equipo multidisciplinario capacitado en el manejo de embarazos de alto riesgo. Sin embargo, todos los médicos deben educar a las mujeres jóvenes con diabetes en métodos anticonceptivos apropiados y en la importancia de un buen control glucémico antes de concebir.[32]

XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMA
ARCHIVO HISTO

2.6.4. Establecimiento de un programa de seguimiento del tratamiento del paciente

Una parte crítica del manejo de diabetes es el regular seguimiento de los pacientes. El seguimiento de los pacientes debe estar basado en las metas establecidas con el paciente en el plan inicial. La frecuencia de las visitas depende del paciente, de su tipo de diabetes, de las metas de control y otras condiciones médicas. Como parte del proceso de seguimiento, es obtenida una historia clínica, son revisados los resultados del monitoreo de glucosa, y son identificados nuevos problemas o enfermedades que afectan el control de la diabetes. En cada visita, es revisado y modificado conforme se requiera el plan de manejo general, incluyendo el programa nutricional y el plan de ejercicio físico. Además el estado emocional del paciente puede también ser evaluado.[32]

2.7. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA DM2

La base de la terapia en DM2 es promover *cambios de estilo de vida* con un programa nutricional diseñado para reducir calorías y alentar pérdida de peso. Un programa de ejercicio físico es una parte esencial de cualquier esfuerzo para perder peso. El control glucémico puede a menudo ser mejorado sólo por restricción calórica. Al mismo tiempo es importante poner atención a los factores de riesgo de enfermedad macrovascular, esto es el control de lípidos, hipertensión, consejería en dejar el hábito de fumar si el caso, y el control de la glucosa.[32-34]

- **Terapia nutricional**

La terapia nutricional es la piedra angular del tratamiento de la DM2. Para cada paciente el manejo de la diabetes debe incluir un cuidadoso enfoque nutricional y la implementación de un programa de dieta "realista". Se recomienda el manejo de este aspecto por un nutriólogo capacitado. La meta de la terapia nutricional en la DM2 es el control de niveles de glucosa en sangre, normalización de niveles de lípidos y mantenimiento del peso corporal ideal. En general, el nutriólogo prescribirá un plan alimenticio basado en el tipo de diabetes y el modo de tratamiento.[32-34]

- **Ejercicio físico**

En pacientes con DM2 un programa de ejercicio individualizado debe ser parte del plan de tratamiento. El ejercicio ayuda a promover la pérdida de peso, optimizar el control glucémico y reducir el riesgo cardiovascular. Se recomienda la consulta de un profesional en ésta área en caso de que el paciente requiera más que una simple prescripción de ejercicio. El programa debe ser hecho de tres a cuatro veces a la semana para ser efectivo, con apropiado calentamiento, estableciendo metas de niveles de ejercicio, y monitoreando pulso y tiempo de enfriamiento.[32-34]

Debe tenerse cuidado en pacientes en quienes el ejercicio físico vigoroso este contraindicado, como aquellos de mayor edad, especialmente aquellos con complicaciones de la diabetes como retinopatía o neuropatía, o con enfermedad vascular periférica, o en hombres con DM2 de más de 10 años de duración[e]. Si existe duda de prescribir actividad física debido a sospecha de enfermedad de arteria coronaria, el paciente debe ser referido a un cardiólogo para que le realice

[e] Debido a la alta prevalencia de isquemia miocardial con significantes lesiones en hombres con DM2.

pruebas adecuadas. Una vez que se confirma la capacidad del paciente para someterse a un programa de ejercicio (pacientes sin complicaciones), el paciente debe ejercitarse tres a cuatro veces a la semana por al menos 30 minutos para que el programa tenga algún beneficio.[32-34]

2.8. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DM2

Actualmente existen en el mercado antidiabéticos orales (ADO´s) de 5 diferentes clases terapéuticas, los cuales pueden ser antihiperglucémicos o hipoglucemiantes (su descripción se expone a detalle en el siguiente capítulo), insulina y diferentes derivados que le confieren diferentes propiedades farmacocinéticas (de acción rápida o lenta) y recientemente otros productos biológicos inyectables que son los miméticos de incretinas. Estos productos, con diferentes perfiles de eficacia y seguridad, pueden ser usados a lo largo del tratamiento de la DM2 para controlar la hiperglucemia.[29,35-44]

2.8.1. Tratamiento farmacológico inicial

- **Monoterapia con antidiabéticos orales (ADO´s)**

Cuando el tratamiento no farmacológico inicial (modificación en el estilo de vida) falla en alcanzar las metas glucémicas propuestas para el paciente, entonces es recomendada la adición de ADO´s al tratamiento. La mayoría de las guías terapéuticas[35-39] recomiendan el comienzo de la monoterapia con una sulfonilurea (SU) o metformina (MET) dependiendo del IMC del paciente (**Figura 8**). Dado que las sulfonilureas pueden provocar ganancia de peso, están contraindicadas en pacientes con sobrepeso, mientras que la metformina es más adecuada para estos pacientes. El uso inicial de monoterapia con otros grupos de ADO´s no está ampliamente recomendada, a menos que haya contraindicación a metformina o SU´s. Una tiazolidinadiona puede ser usada en pacientes intolerantes o con contraindicación a metformina. Los inhibidores de α-glucosidasas pueden ser usados en pacientes con alto riesgo de hipoglucemia, con contraindicación para metformina, o con hiperglucemia postprandial principalmente.[35-44]

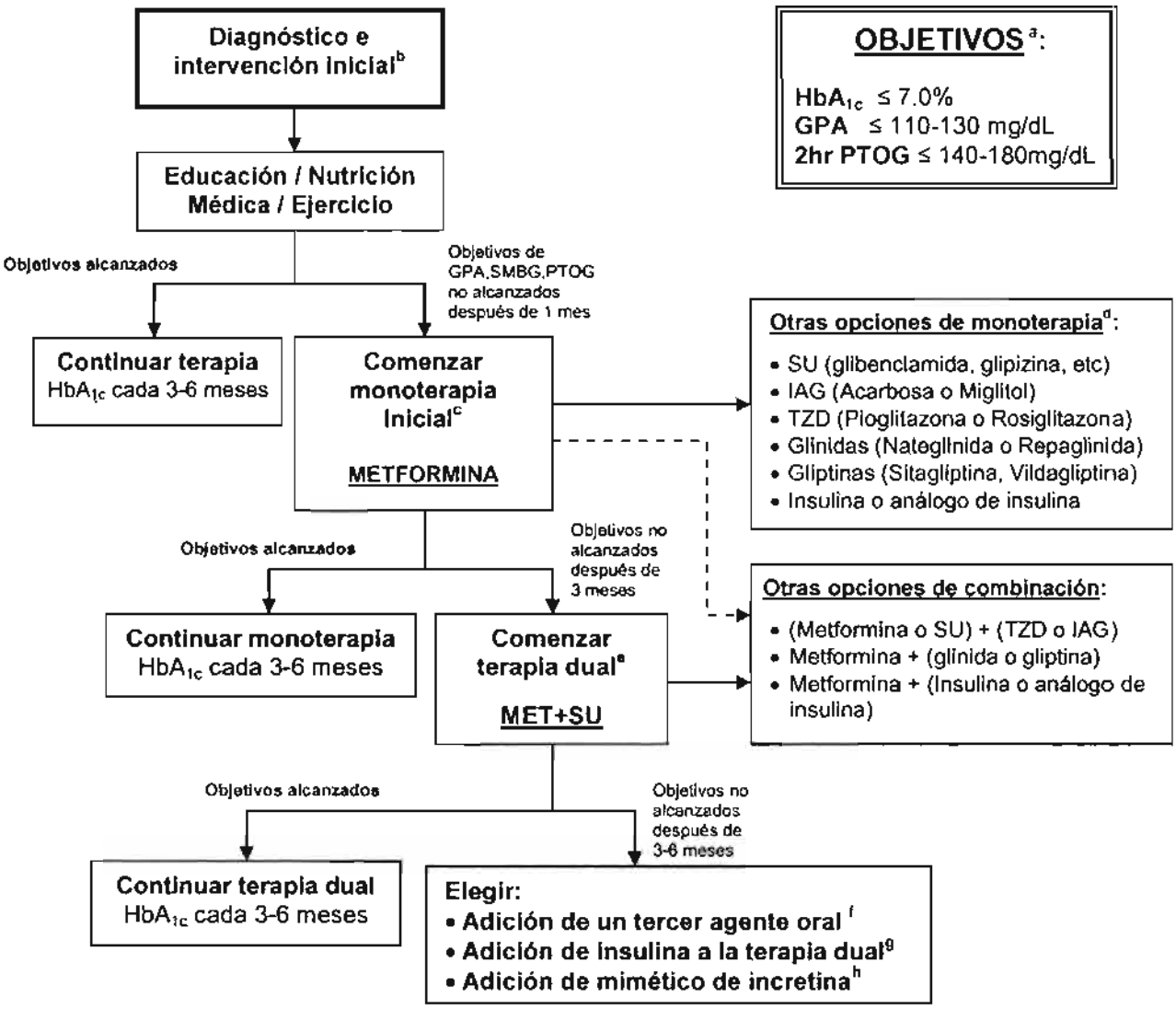


Figura 8. Algoritmo de control glucémico para pacientes con DM2[35-39]

GPA = glucosa plasmática en ayuno, **2hr PTOG** = glucosa plasmática de la prueba de tolerancia oral a la glucosa, **SU** = sulfonilurea. **IAG**=inhibidor de la α-glucosidasa, **TZD**=tiazolidinadiona,

a) Los objetivos deben individualizarse en función del riesgo cardiovascular, comorbilidad, años de evolución de la enfermedad, esperanza de vida y preferencia de los pacientes.
b) Si el paciente se presenta con GPA ≥ 260 mg/dL y es sintomático, considerar como intervención inicial a la insulina o un análogo de ella.
c) Primera elección es metformina. Considerar una SU en pacientes no obesos, o si los niveles de glucosa son altos. Considerar otras alternativas terapéuticas en caso de contraindicación a metformina o SU. Si el paciente presenta GPA ≥210 mg/dL o HbA_{1c} ≥ 9.0 %, considerar terapia oral dual inicial.
d) Glibenclamida y clorpropamida están asociadas con mayor riesgo de eventos hipoglucemicos. Las TZD's asociadas a edema, a pioglitazona parece tener mejor perfil de seguridad que la rosiglitazona. Los IAG tienen menor eficacia.
e) Primera elección es metformina+SU. Puede ser considerada la comninación metformina + glinida para gente con estilos de vida no rutinarios (comidas irregulares). Considerar metformina + TZD en caso de riesgo potencial de hipoglucemia con SU.
f) Primera elección, combinación metformina + SU + pioglitazona, principalmente en caso de rechazo a insulina.
g) Iniciar con insulina de acción intermedia antes de dormir o insulina de acción lenta una vez diariamente antes de dormir o en la mañana en caso de hipeglucemias nocturnas.
h) Principalmente en caso de que el peso corporal sea un problema especial.

- **Uso inicial de insulina**

El tratamiento con insulina puede ser considerado inicialmente para pacientes con HbA_{1c} > 8.5%, especialmente si presentan hiperglucemia sintomática y han perdido peso. En algunos casos, la insulina puede ser discontinuada cuando el control se haya alcanzado y la adherencia a la dieta haya tomado efecto. Sin embargo, muchos pacientes pueden requerir insulina indefinidamente, esto llega a ser obvio cuando ellos llegan a ser cetonúricos e hiperglucémicos con una reducción en la dosis de insulina. [35-44]

2.8.2. Intensificación del tratamiento farmacológico

Se considera intensificación del tratamiento cuando después de la monoterapia con ADO´s junto intervención en el estilo de vida del paciente, no se logran las metas glucémicas propuestas. La intensificación del tratamiento puede no ser adecuada en pacientes con corta esperanza de vida, con alto riesgo de hipoglucemia (especialmente si viven solos), e individuos con comorbilidades como enfermedad de arteria coronaria o apoplejía. [35-44]

- **Terapia dual combinada con ADO´s**

Una vez que se ha determinado el fracaso de la monoterapia con ADO´s, en alcanzar las metas glucémicas propuestas para el paciente, entonces el médico puede proceder a la adición de un segundo agente oral. La sustitución de un fármaco por otro de otra clase terapéutica (raramente exitosa), sólo es factible en caso de intolerancia al primero. Debido a que en la DM2 están involucradas dos diferentes patologías (la deficiencia en la secreción de insulina y la resistencia a insulina), el uso de terapia combinada oral puede ser muy ventajosa, al poderse enfocar en ambas patologías (lo cual implica el uso de dos fármacos de diferente clase terapéutica). La mayoría de las guías terapéuticas recomiendan la adición de metformina a la terapia con SU´s o bien, la adición de una SU a la terapia con metformina, es decir, la combinación metformina-SU es de primera elección como terapia dual, sin embargo pueden considerarse otras combinaciones, principalmente en caso de intolerancia o contraindicación a estas primeras alternativas (**Figura 8**). [35-44]

- **Triple terapia oral con ADO´s**

Una vez que se ha determinado el fracaso de la terapia dual con ADO´s, en alcanzar las metas glucémicas planteadas, algunas guías terapéuticas recomiendan la adición de un tercer agente oral de diferente clase terapéutica (aunque esta triple terapia no está actualmente aprobada por la FDA). [35-44]

- **Adición de insulina al tratamiento con ADO´s**

El UKPDS demostró que muchas monoterapias orales son ineficaces para controlar los niveles de glucosa en sangre por más de 5 años. Esto es debido a la progresión del deterioro de las células β con consecuente reducción en la secreción de insulina. Algunos de los pacientes que no responden con dosis máximas de ADO´s pueden responder a su uso combinado con insulina. Usualmente una dosis antes de dormir de insulina de acción intermedia o un análogo de insulina basal es prescrita en continuación del ADO. Si el paciente tiene altos niveles de glucosa en sangre después de la cena, una mezcla de insulina de acción corta y acción intermedia antes de la cena puede ser administrada. Generalmente los pacientes que tienen secreción de insulina endógena residual responden mejor, aunque la respuesta de los pacientes varía mucho y los tratamientos deben ser individualizados.[35-44]

La insulina puede ser adicionada al régimen de tratamiento del paciente cuando fracase el tratamiento con ADO´s, si la HbA_{1c} no puede ser mantenida debajo de 7%, o si el paciente presenta hiperglucemia sintomática. Una alternativa es adicionar insulina a la hora de acostarse (usando insulina de acción intermedia o larga), junto con medicación oral durante el día, lo que resulta en menor hiperinsulinemia durante el día y menor ganancia de peso que muchas estrategias tradicionales de terapia con insulina. Los ADO´s sensibilizadores de insulina son comúnmente usados con insulina debido a que muchos pacientes son resistentes a insulina. Cuando fracasa la terapia de combinación de insulina antes de acostarse más ADO´s durante el día, un régimen convencional de dosis diaria múltiple de insulina junto con un sensibilizador de insulina puede ser usado. [35-44]

2.9. ANTIDIABÉTICOS ORALES (ADO´s)

Independientemente de su vía de administración, los fármacos reductores de los niveles de glucosa sanguínea, es decir, antidiabéticos, pueden ser clasificados en dos grandes grupos: hipoglucémicos (hipoglucemiantes) y antihiperglucémicos.[40] Los fármacos hipoglucémicos pueden bajar los niveles de glucosa sanguínea por debajo del intervalo normoglucémico, y por lo tanto acarrean el riesgo de hipoglucemia clínica. Por otro lado, los fármacos antihiperglucémicos únicamente disminuyen la glucosa sanguínea si está anormalmente elevada, por lo que acarrean bajo riesgo de provocar hipoglucemia. En la Tabla 9 se muestran los grupos de antidiabéticos que corresponden a estas dos categorías.

Tabla 9. Grupos de agentes antidiabéticos[40]

Agentes hipoglucémicos	Agentes antihiperglucémicos
• Insulina • Sulfonilureas • Meglitinidas	• Biguanidas • Tiazolidinadionas • Inhibidores de α-glucosidasas • Fibras soluble

De acuerdo a su mecanismo de acción, los antidiabéticos orales (ADO´s) pueden ser divididos en tres grupos que se enlistan a continuación, dentro de los cuales pueden existir diferentes mecanismos de acción específicos y(o) clases químicas.[41]

- ***Secretagogos de insulina***: incrementan la secreción de insulina.
- ***Sensibilizadores de insulina***: reducen la resistencia a insulina.
- ***Modificadores de la absorción de carbohidratos:*** inhiben o retardan la velocidad de absorción de carbohidratos en el tracto gastrointestinal.

2.9.1. Secretagogos de insulina

Son los agentes que promueven la secreción de insulina en las células β pancreáticas[41]. En la Tabla 10 se muestra una clasificación general de agentes reguladores de la secreción de insulina.

Tabla 10. Regulación de la secreción de insulina en humanos[41]

Estimulantes de la liberación de insulina
Glucosa, manosa
Leucina
Estimulación vagal
Sulfonilureas

Amplificadores de la liberación de insulina inducida por glucosa
Hormonas entéricas: péptido parecido a glucagon 1 (GLP-1), polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP), colecistocinina, secretina, gastrina
Amplificadores neurales: estimulación de adrenoreceptores β
Aminoácidos: arginina
Fármacos: meglitinidas (glinidas)
Inhibidores de la liberación de insulina
Neural: efecto simpatomimético α de las catecolaminas
Humoral: somatostatina, amilina
Fármacos: diazoxida, fenitoína, vinblastina, colchicina

Los principales factores a considerar en la prescripción de un secretagogo de insulina son el tiempo de inicio de su acción, la duración de su acción, su espectro de efectos secundarios, incluyendo interacción con canales K_{ATP} de otros tejidos. Las mayores complicaciones de la terapia con secretagogos de insulina son hipoglucemia y ganancia de peso, las cuales son manifestaciones de la incapacidad de estos agentes para simular la secreción normal fisiológica de insulina. La efectividad de todos los secretagogos de insulina en estimular la secreción de insulina y en reducir la hiperglucemia, es dependiente de la presencia de células β funcionales. Los secretagogos de insulina son ineficaces en pacientes con diabetes tipo 1, en pacientes con diabetes de adulto autoinmune latente (LADA), y en las últimas etapas de la DM2, cuando la función de las células β es notablemente deficiente[41]. Los factores que influencian los efectos clínicos de los secretagogos de insulina son:

- Biodisponibilidad
- Tiempo para alcanzar concentración máxima
- Afinidad – interacción cinética con el canal K_{ATP} de las células β
- Vida media plasmática
- Metabolismo y actividad de los productos del mismo.
- Ruta de excreción
- Interacción con otros canales K_{ATP}
- Efectos secundarios

Actualmente existen en el mercado tres tipos diferentes de secretagogos orales de insulina: las sulfonilureas, las glinidas, que actúan en un receptor de membrana de las células β (el canal K_{ATP}); y una nueva clase que son los inhibidores de la DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4), que actúan como secretagogos indirectamente al inhibir la degradación de secretagogos endógenos (incretinas).

2.9.1.1. Sulfonilureas

Sus propiedades hipoglucemiantes fueron descubiertas accidentalmente en 1942 cuando fue notado que dos pacientes tratados por tifoidea con una sulfonamida murieron por hipoglucemia. Todos los miembros de esta clase de hipoglucemiantes son arilsulfonilureas, están estructuralmente relacionadas con las sulfonamidas y difieren por sustituciones en la posición *para* del anillo bencénico y en un residuo de nitrógeno de la parte de urea (**Figura 9**). La primera generación de sulfonilureas comprende la tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, y clorpropamida. La segunda y más potente generación comprende a la glibenclamida (gliburida), glipizida, gliclazida y glimepirida. Las primeras son difíciles de adquirir, y probablemente serán discontinuadas, las segundas han llegado a ser genéricas, y tienen menos efectos adversos e interacciones con otros fármacos.[40-51]

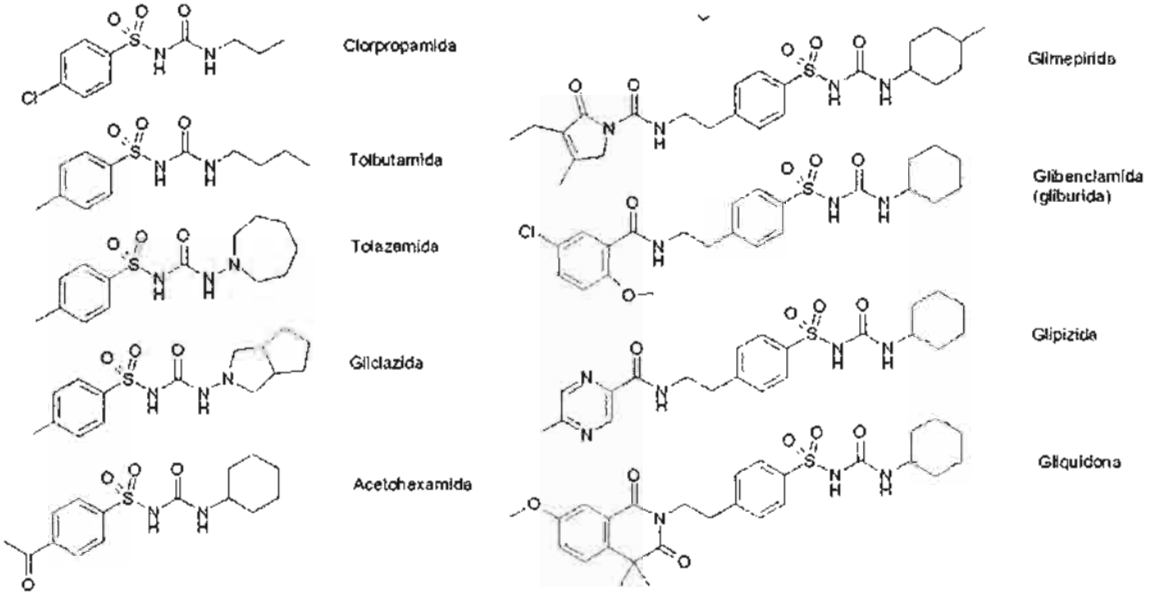


Figura 9. Estructura química de las sulfonilureas

- **Mecanismo de acción:**

Estimulan la secreción de insulina por causar el cierre de los canales de potasio dependientes de ATP (K_{ATP}) en la membrana plasmática de las células β. Cuando este canal se cierra, el K^+ se acumula en la membrana plasmática y causa despolarización de la membrana adyacente a los canales cerrados. La despolarización de la membrana causa la apertura de canales de calcio de tipo L dependientes de voltaje, provocando la entrada de Ca^{2+}, lo que estimula la migración y exocitosis de los gránulos de insulina (**Figura 10**).[40-51]

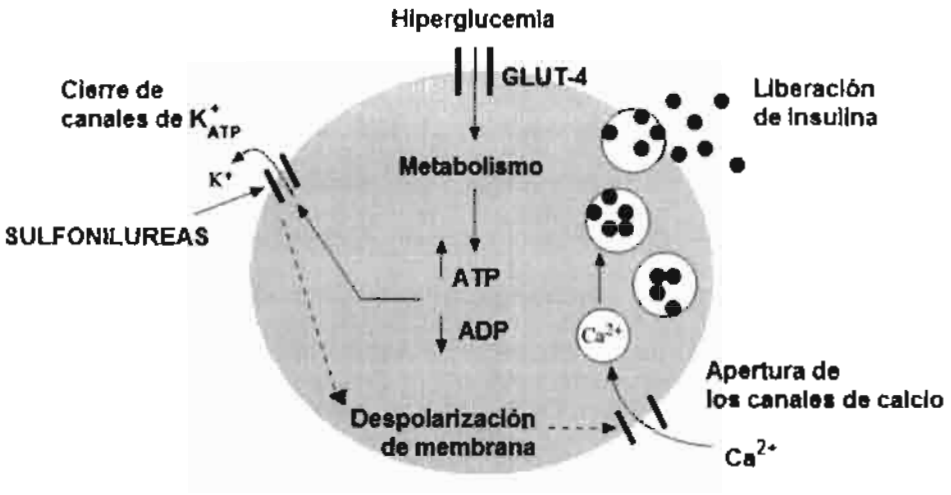


Figura 10. Mecanismo de acción de los secretagogos de insulina en las células β pancreáticas.

Durante el tratamiento con sulfonilureas, inicialmente se incrementa la secreción de insulina por células β funcionales, sin embargo, la secreción de insulina subsecuentemente disminuye pero el efecto hipoglucémico permanece. Esto puede ser debido a la inhibición de la producción de la glucosa hepática y en aumento de la sensibilidad a insulina. La disminución de la secreción de insulina se debe a un mecanismo por el que baja el número de receptores en la membrana de las células β. Las sulfonilureas también estimulan la liberación de somatostatina, y pueden suprimir ligeramente la secreción de glucagon. Se ha encontrado evidencia de que la glimepirida mejora la secreción de insulina tanto de primera como de segunda fase, mientras el resto de sulfonilureas sólo mejoran ésta última. Una limitación de la terapia con sulfonilureas, es su incapacidad para estimular la secreción de insulina a niveles muy altos de glucosa sanguínea (glucotoxicidad).[40-51]

- **Farmacocinética**

Las propiedades farmacocinéticas de las sulfonilureas son sus principales características distintivas. Aunque sus velocidades de absorción varían, todas se absorben efectivamente en el tracto gastrointestinal, sin embargo, los alimentos y la hiperglucemia pueden reducir su absorción[f]. En el plasma, las sulfonilureas se unen altamente a proteínas (90-99%), especialmente a albúmina. Los volúmenes de distribución de varias sulfonilureas están cerca de 0.2 L/Kg. La primera generación de sulfonilureas varía considerablemente sus tiempos de vida media y su

[f] La hiperglucemia en general, inhibe la motilidad gástrica e intestinal, y por lo tanto, puede retardar la absorción de muchos fármacos

metabolismo. La segunda generación de sulfonilureas tienen vidas medias cortas (de 3 a 5 horas), sin embargo, sus efectos hipoglucémicos son evidentes por 12 a 14 hrs, por lo que a menudo se administran sólo 1 vez al día. Todas las sulfonilureas experimentan biotransformación hepática y los metabolitos son excretados en la orina.[40-51]

- **Reacciones adversas**

En general, las sulfonilureas de segunda generación tienen menos efectos adversos e interacciones con otros fármacos. Pueden ocurrir transtornos gastrointestinales (usualmente leves y dependientes de la dosis) como nausea, vómito, acedia, anorexia, diarrea, y sabor metálico. Puede ocurrir ganancia de peso. Se ha reportado sarpullido en la piel, prurito y fotosensibilidad[9]. Puede desarrollarse enrojecimiento facial inducido por alcohol, especialmente con clorpropamida. Puede ocurrir hipoglucemia leve, mientras que la hipoglucemia severa puede ser una indicación de sobredosis y es poco común. [40-51]

La hipoglucemia es más probable con sulfonilureas de acción larga como clorpropamida y glibenclamida (que han sido asociadas con hipoglucemia severa, prolongada y algunas veces fatal), los individuos de alto riesgo son los ancianos, aquellos con insuficiencia renal, o enfermedad avanzada del hígado, y aquellos con comidas saltadas, que practican ejercicio vigoroso o han perdido peso. [40-51]

Otros efectos severos pueden ser las manifestaciones de una reacción de hipersensibilidad, como enzimas hepáticas elevadas, hepatitis e ictericia colestática, leucopenia, trombocitopenia, anemias aplástica y hemolítica, agranulocitosis, eritema multiforme o Síndrome Stevens Johnson, dermatitis exfoliativa, y eritema nodosum. Las sulfonilureas (particularmente la clorpropamida) ocasionalmente inducen un síndrome de secreción de hormona antidiurética caracterizado por retención de agua, hiponatremia y efectos en el SNC, sin embargo, algunas sulfonilureas como la glibenclamida, glipizida y tolazamida tienen leve acción diurética. Una investigación publicada en 1971 con tolbutamida ha sugerido que las sulfonilureas podrían asociarse con un aumento del riesgo de muerte cardiovascular, lo que ha constituido un debate, ya que un estudio más reciente (el "UKPDS" publicado en 1999) negó efectos cardiovasculares adversos asociados al uso de sulfonilureas.[40-51]

---

[9] El sarpullido (rash cutáneo) son usualmente reacciones de hipersensibilidad y pueden progresar a desórdenes más serios

- **Precauciones**

Las sulfonilureas no deben ser usadas en pacientes con DMT1. Su uso en DM2 está contraindicado en pacientes con cetoacidosis y en aquellos con infección severa, trauma u otras condiciones severas donde es poco probable que controlen la hiperglucemia. Las sulfonilureas con vida media larga (como la clorpropamida o glibenclamida) están asociadas con un alto riesgo de provocar hipoglucemia, por lo tanto, deben ser evitadas en pacientes con deterioro renal o de la función hepática y una precaución similar debería aplicarse en otros grupos con alta susceptibilidad a este efecto (como los ancianos, pacientes debilitados o malnutridos, y aquellos con insuficiencia adrenal o pituitaria). Cuando sea necesario usar una sulfonilurea en pacientes con alto riesgo de presentar hipoglucemia, deben preferirse las de acción corta como tolbutamida, gliquidona o gliclazida[h]. Las dosis iniciales recomendadas deben ser reducidas en pacientes ancianos que puedan tener función renal o hepática comprometidas. La dosificación puede ser valorada cada una a dos semanas (intervalo más largo con clorpropamida) para alcanzar las metas glucémicas.[40-51]

- **Eficacia**

Las sulfonilureas son equieficaces. La monoterapia con sulfonilureas produce un decline de la HbA_{1c} de 1.5 a 2 %, con reducción de la glucosa en plasma en ayuno de 60 a 70 mg/dL.[40-51]

2.9.1.2. Glinidas

Las glinidas son una clase de secretagogos orales de insulina que se caracterizan más por su corta acción debido a sus propiedades farmacocinéticas (rápida absorción y eliminación) que por su similitud química. En 1997, la repaglitinida fue aprobada para uso clínico y ha ganado reciente aceptación como un antihiperglucemiante de acción rápida para limitar la hiperglucemia postprandial. Su molécula fue desarrollada por trabajos de química medicinal sobre la meglitinida, que a su vez fue derivada de química medicinal sobre la parte no sulfonilurea de la glibenclamida (**Figura 13**). En base al conocimiento de que los aminoácidos

[h] Estas tres sulfonilureas son principalmente inactivadas en el hígado y quizás convenientes en deterioro renal, aunque debe tomarse cuidadoso monitoreo de la concentración de glucosa en sangre.

estimulan la secreción de insulina, la nateglinida fue descubierta por cernido de bibliotecas de aminoácidos, se trata de un análogo de d-fenilalanina (**Figura 11**).[40-51]

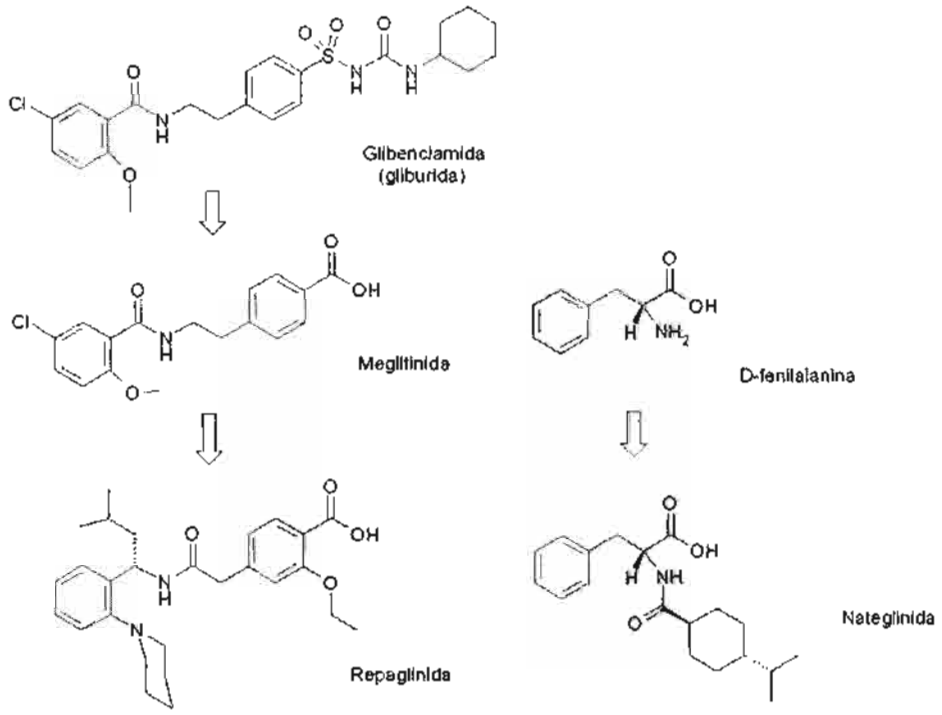


Figura 11. Desarrollo por química medicinal de la repaglinida a partir de la estructura de la glibenclamida, y analogía de la nateglinida con la D-fenilalanina.

Las glinidas tienen un inicio y duración de acción más corto. También producen un efecto farmacológico interactuando con los canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) en las células β pancreáticas, sin embargo su sitio de unión es diferente. El principal beneficio de estos secretagogos es reducir los niveles de glucosa postprandial cerca de 40mg/dL (2.22 mmol/L). Estos fármacos han demostrado reducción en los niveles de HbA_{1C} entre 0.6 y 1 %. Otra ventaja de estos fármacos es que pueden usados en combinación con otros fármacos para lograr efectos sinérgicos.[40-51]

2.9.1.3. Gliptinas

Son una nueva clase de fármacos antidiabéticos orales, conocidos como "inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4". La dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4, por sus siglas inglesas) es una enzima que degrada a hormonas secretagogas de insulina conocidas como "incretinas" que son secretadas por los intestinos en respuesta a la ingesta de alimentos. Son incretinas el *péptido 1 parecido a glucagón* (GLP-1, por

sus siglas inglesas) y el *polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa* (GIP, por sus siglas inglesas). El GLP-1 ha mostrado además inhibir la secreción de glucagon de las células α pancreáticas, lo que conduce a la disminución de la gluconeogénesis en el hígado. La inhibición de la DPP-4 incrementa y prolonga únicamente los niveles de incretinas activas, mientras que la elevación de los niveles de insulina y la disminución de glucagon ocurren de una manera dependiente de glucosa. [40-51]

Entre los inhibidores de la enzima DPP-4 hay dos tipos de agentes, todos de administración oral: a) agentes "péptido-miméticos", que mimetizan el dipéptido N-terminal de las incretinas; y b) inhibidores no peptidomiméticos. Entre los miembros del primer grupo figuran la vildagliptina y la saxagliptina; entre los del segundo, la sitagliptina (**Figura 12**). [40-51]

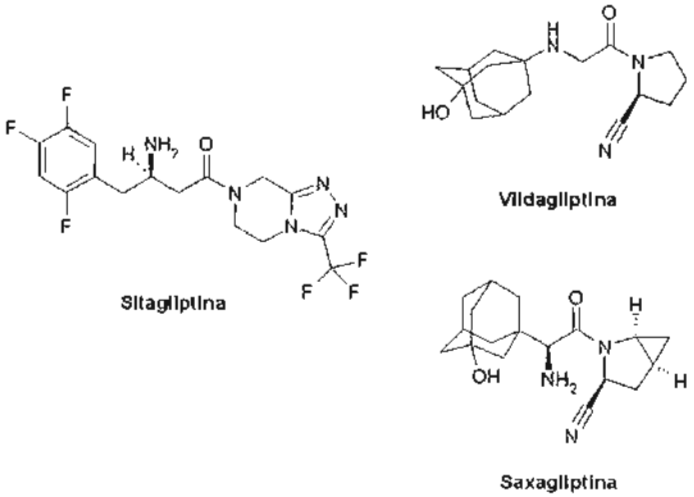


Figura 12. Estructura química de las gliptinas (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4)

2.9.2. Sensibilizadores de insulina

La mayoría de los pacientes con DM2 tienen resistencia a insulina y síndrome metabólico como un componente de su enfermedad. La alta prevalencia de resistencia a insulina en el mundo y su impacto como un contribuyente del desarrollo de muchas enfermedades, ha hecho de alta prioridad la investigación en fármacos para su tratamiento. Actualmente están disponibles dos clases de fármacos orales, las biguanidas y las tiazolidinadionas, en el tratamiento de la resistencia a insulina y ambas son importantes agentes para el tratamiento de DM2.

2.9.2.1. Biguanidas

A partir de una planta usada en Europa desde tiempos medievales para el tratamiento de la diabetes conocia como "galega" o "ruda cabruna" (*Galega officinalis L. (Fabaceae)*) fue encontrada la galegina, un derivado de guanidina (**Figura 13**) que mostró tener propiedades hipoglucémicas y ser tóxica para su uso clínico. Durante los años veinte, las biguanidas fueron investigadas para su uso en el tratamiento de la diabetes pero no se puso atención en ellas debido al descubrimiento de la insulina. La fenformina, el primer fármaco de este grupo, fue retirada del mercado en Estados Unidos y Europa debido a la frecuencia incrementada de acidosis láctica asociada con su uso. La metformina ha sido usada ampliamente en Europa y Canadá desde 1959 sin efectos adversos significativos y fue aprobada para su uso en Estados Unidos hasta 1995 (única biguanida aprobada por la FDA y en uso actual).[40-51]

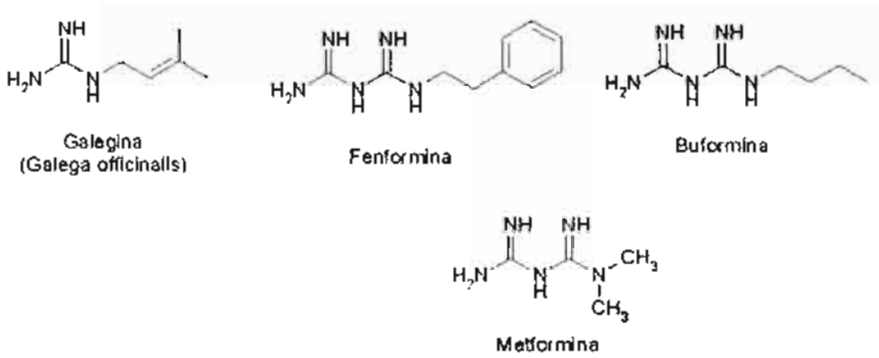


Figura 13. Estructura de galegina presente en *Galega oficinalis* y de las biguanidas

- **Mecanismo de acción**

Se han descrito muchos efectos metabólicos de las biguanidas que contribuyen con su capacidad de disminuir la hiperglucemia en pacientes con DM2 en sistemas in vitro y en modelos animales, pero los sitios moleculares y bioquímicos de acción no han sido descubiertos. El tratamiento con biguanidas está asociado con una pérdida de peso de 2 a 3 Kg, debida principalmente a la reducción del tejido adiposo. Esta pérdida de peso es usualmente asociada con una reducción del apetito. Algunos estudios han demostrado que la metformina incrementa la utilización de glucosa mediada por insulina en músculo. Pero en contraste, todos los estudios bien diseñados han mostrado marcados efectos inhibidores de la metformina sobre la producción hepática elevada de glucosa (que está asociada con hiperglucemia en ayuno). Este efecto parece estar mediado principalmente por disminución en

gluconeogénesis, aunque también hay algún efecto inhibidor de la glucogenólisis. La administración de metformina ha mostrado disminuir los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (AGL´s) e incrementar la oxidación de lípidos. Los efectos en el metabolismo de lípidos son modestos y probablemente no juegan un rol mayor en la inhibición de la producción hepática de glucosa. Las biguanidas no tienen efectos directos en las células β pancreáticas y no influencian la secreción de insulina sólo a través de los niveles de glucosa en sangre. [40-51]

- **Reacciones adversas**

Pueden ocurrir efectos adversos gastrointestinales incluyendo anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes pueden experimentar alteración del gusto, y puede haber pérdida de peso. La absorción de diversas sustancias, incluyendo vitamina B_{12} puede verse afectada. Se han notificado raramente reacciones cutáneas. La hipoglucemia es poco frecuente con una biguanida administrada sola, a pesar de que puede producirse si otros factores que contribuyen o otros fármacos están presentes. [40-51]

- **Precauciones**

Las biguanidas inhiben la oxidación mitocondrial del ácido láctico, por lo que incrementan el riesgo de provocar acidosis láctica que puede ser mortal, los pacientes en alto riesgo de desarrollarla son aquellos con enfermedad hepática o elevado uso de alcohol (es práctica común evaluar la función hepática antes de la iniciación del tratamiento con biguanidas), insuficiencia renal (incluso leve, la deshidratación puede contribuir a la insuficiencia renal), infección severa, condiciones asociadas con hipoxia como insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio reciente o "shock". Principalmente la acidosis láctica fue observada con la fenformina (debido a sus características farmacocinéticas) por lo que fue retirada del mercado en varios países; con metformina se ha demostrado una incidencia mucho menor, y en la mayoría de los casos se han presentado en condiciones de contraindicación, en particular en pacientes con insuficiencia renal. Por otra parte, la fenformina ha sido implicada en la polémica de los informes de excesiva mortalidad cardiovascular asociada con la terapia de hipoglucemiantes orales. Se debe suspender temporalmente al menos 48 horas antes y después de exámenes que utilicen medios de contraste, debido al deterioro renal inducido por estos. La insulina se prefiere para el tratamiento de la diabetes en el embarazo.

Debido a la posibilidad de una disminución de la absorción de vitamina B_{12}, un seguimiento anual de las concentraciones de esta vitamina es aconsejable durante el tratamiento a largo plazo. [40-51]

- **Efectividad**

Los estudios presentados para la aprobación y registro de la metformina en Estados Unidos y el UKPDS proveen los mejores datos relacionados con la efectividad clínica de la metformina. En estos estudios, la monoterapia con metformina en sujetos obesos con DM2 (con HbA_{1c} y GPA medias de 8.3 % y 240 mg/dL, respectivamente) por 29 semanas, disminuyó la HbA_{1c} media 1.8 % y la GPA media 58 mg/dL (comparadas con controles tratados con placebo). El efecto antihiperglucémico fue mayor en sujetos con altos valores de HbA_{1c} y GPA. El efecto de la metformina en el control glucémico fue debido principalmente a la disminución en la GPA, y no hubo disminución significativa en los niveles de glucosa postprandial. El peso corporal no cambió significativamente, pero hubo pequeños decrementos en colesterol sérico total, colesterol LDL y triglicéridos, mientras que los niveles de insulina en ayuno no cambiaron. Los estudios que han comparado los efectos de la metformina y las sulfonilureas en el control glucémico en pacientes con DM2 consistentemente han mostrado equivalencia, aunque sus modos de acción son completamente distintos. Por lo tanto, el reemplazo del tratamiento de sulfonilureas por metformina o viceversa no mejora el control glucémico. [40-51]

2.9.2.2. Tiazolidinadionas (TZD´s)

Las tiazolidinadionas (TZD´s y también llamadas glitazonas) fueron descubiertas a finales de los 70´s durante "screening" de agentes reductores de lípidos del tipo de los fibratos. La ciglitazona (**Figura 14**), mostró reducir hiperglucemia, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia en modelos murinos de diabetes insulino-resistente. Durante los 80´s muchos derivados conteniendo la estructura glitazona fueron sintetizados y evaluados. La troglitazona fue la primera en comercializarse y tuvo razonable eficacia en reducir la resistencia a insulina (RI) y mejorar la hiperglucemia en DM2, sin embargo, su uso fue asociado con hepatotoxicidad, por lo que fue retirada del mercado en el 2000 (las pruebas clínicas mostraron algunos cambios en función hepática que probablemente fueron señales de toxicidad hepática potencial). La rosiglitazona y la pioglitazona fueron aprobadas para el

tratamiento de DM2 en 1999, y no se ha encontrado evidencia de toxicidad hepática significante después de 2 años de uso y el tratamiento de más de 2 millones de pacientes.[40-51]

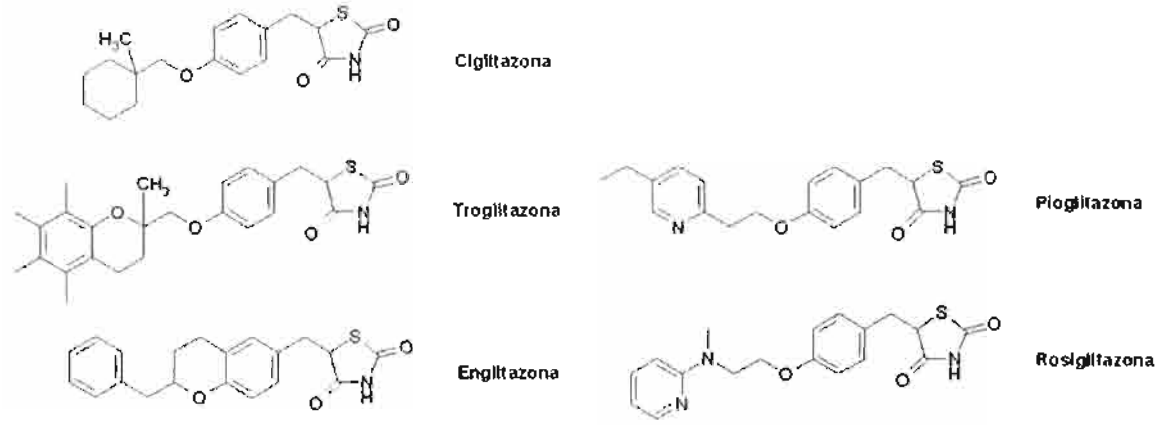


Figura 14. Estructura de las tiazolidinadionas (TZD´s) desarrolladas[40-51]

Las TZD´s mejoran muchos de los componentes del síndrome de RI, y se puede anticipar que este tipo de acciones disminuyen las complicaciones cardiovasculares de la DM2. Las TZD´s reducen la inhibición de la fibrinólisis, las tasas de excreción urinaria de albúmina, y mejoran la disfunción endotelial; mejoran la dislipemia incrementando el HDL-colesterol, disminuyendo los triglicéridos elevados, y desplazando las partículas de LDL de poca densidad a partículas de mayor dinamismo. Además, como es de esperarse, mediante la reducción de los componentes del síndrome de RI, las TZD´s pueden disminuir la tasa de pérdida de las células β pancreáticas.[40-51]

- **Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción de las TZD´s fue descubierto después de que fue establecida su efectividad clínica, en 1990. Se encontró que las TZD´s son ligandos de un receptor huérfano conocido como receptor activado por proliferador de peroxisomas γ (PPAR-γ, por sus siglas en inglés), un miembro de la superfamilia de receptores nucleares de factores de transcripción activados por ligandos[I]. Los PPAR´s funcionales existen como heterodímeros acoplándose con el receptor del

[I] Existen tres subtipos de PPARs: PPAR-α, PPAR-δ, PPAR-γ, y cada uno tiene distintas acciones. Los tres se unen a elementos de respuesta específicos de genes que tienen roles centrales en el almacenamiento y catabolismo de ácidos grasos. PPAR-α está presente en altas concentraciones en el hígado y es activado por fibratos, que son ligandos farmacológicos del receptor. PPAR-δ es ubicuo y su activación por ligandos farmacológicos específicos tiene una profunda influencia en el metabolismo de lipoproteínas, PPAR-γ es el receptor al que se unen las tiazolidinadionas. Los ligandos naturales de cada tipo de estos receptores son desconocidos.

ácido retinoico 9-*cis* (RXR). En presencia de sus ligandos el heterodímero se activa pudiendo unirse a diversos cofactores que no poseen afinidad de unión con el DNA pero son elementos críticos en el proceso transcripcional (**Figura 15**).

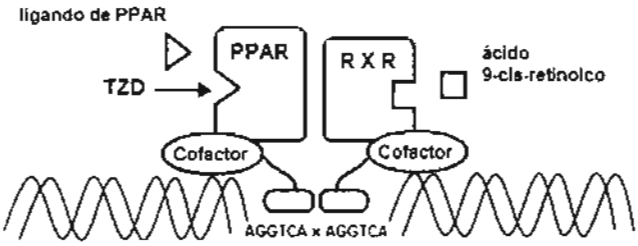


Figura 15. Mecanismo de acción de las TZD´s.

Las TZDs mejoran la sensibilidad a la insulina a través de múltiples mecanismos, aunque se han observado alteraciones en muchos tejidos, no hay duda de que el tejido adiposo desempeña el papel más importante en los efectos globales de estos agentes. La activación del PPAR-γ promueve una redistribución general de los ácidos grasos del músculo esquelético, el hígado y el almacenamiento adiposo central, hacia una localización periférica (subcutánea); este proceso de remodelación implica la diferenciación de preadipocitos a células grasas nacientes sensibles a insulina, y la apoptosis de células grasas maduras insensibles a la misma (lo que explica la naturaleza de este continuo proceso de remodelación). En los adipocitos, los agonistas del PPAR-γ inducen la expresión de numerosos genes implicados en la homeostasis energética, jugando importantes papeles en la absorción, almacenamiento y metabolismo de lípidos; también regulan la expresión de varias proteínas secretadas que influyen en el crecimiento, el metabolismo lipídico, y la sensibilidad a la insulina en varios tejidos[j]. En el músculo esquelético, los agonistas de PPAR-γ aumentan la actividad del complejo piruvato-deshidrogenasa indirectamente permitiendo un mayor flujo de productos intermedios derivados de la glucosa hacia la vía del catabolismo oxidativo. En las células endoteliales, los agonistas de PPAR-γ sobreexpresan la óxido nítrico sintasa endotelial (NOSe), lo que permite una mayor producción de NO y la consiguiente vasodilatación local, lo que puede explicar en parte la capacidad de estos compuestos de reducir ligeramente la presión arterial. [40-51]

[j] Son incrementados los niveles de la proteína angiogénica, del factor de crecimiento endotelial vascular, y de la adiponectina. Por otra parte, se reduce la expresión de citocinas proinflamatorias TNF-α, que se ha vinculado a la resistencia a la insulina en varios tejidos, así como la leptina y resistina

- **Farmacocinética**

La rosiglitazona y pioglitazona se absorben bien y rápidamente por vía oral. Ambas son ampliamente metabolizadas en el hígado. Aproximadamente dos tercios de la dosis de rosiglitazona se excreta en la orina y aproximadamente un tercio en la bilis, mientras que dos tercios de la dosis de pioglitazona se excreta en las heces y un tercio en la orina. La vida media plasmática de la rosiglitazona es de 3 a 4 horas y la de la pioglitazona y sus metabolitos activos es de 16 a 24 horas. Ambos fármacos se pueden administrar con seguridad a las personas con insuficiencia renal. [40-51]

- **Efectos adversos**

Los principales efectos adversos observados con rosiglitazona y pioglitazona han sido retención de líquidos con edema periférico y en circunstancias inusuales insuficiencia cardiaca congestiva y ganancia de peso. Parece estar relacionado con la activación del receptor PPAR-γ un pequeño aumento en el volumen plasmático, mostrado como un pequeño descenso en los valores de hemoglobina y hematocrito. Este cambio no fue acompañado de ninguna alteración en la masa de los glóbulos rojos en ninguno de los pacientes con DM2 tratados con estas dos TZD´s. Se observó edema periférico leve a moderado en el 3% a 5% de los pacientes tratados con una TZD como monoterapia, esto aumentó a cerca del 15% en pacientes tratados con la combinación de pioglitazona e insulina. El edema responde mal a los diuréticos de asa e inhibidores de las ECA´s. En raras ocasiones, se puede desarrollar edema severo que se revierte con la discontinuación del fármaco. Se podría prever que una persona en el límite de la insuficiencia cardiaca congestiva podría desarrollar fracaso clínico si el volumen plasmático se incrementara considerablemente[k]. Hay aumento de peso asociado con el tratamiento de TZD´s, lo que se debe a una combinación de retención de liquidos y un aumento en el tejido adiposo (los pocos estudios a largo plazo sobre el aumento de peso muestran incrementos que tienden a disminuir y estabilizarse después de 12 meses de tratamiento). [40-51]

[k] No hay evidencia en estudios a 1 y 2 años de que las TZD´s tengan efecto perjudicial sobre la función miocárdica.

- **Precauciones**

Las TZD´s están contraindicadas en aquellas situaciones en las que un incremento en el volumen de fluidos sea perjudicial, como la insuficiencia cardiaca. La retención de líquidos parece ser dependiente de la dosis e incrementa cuando se combina las TZD´s con insulina. Deben ser realizadas pruebas periódicas de función hepática durante la terapia con TZD´s. Los pacientes con niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT), arriba de 2.5 veces el límite superior de lo normal, no deben recibir TZD´s. Si los niveles de ALT llegan a ser mayores de 3 veces más de lo normal en pacientes que reciben TZD´s, el tratamiento debe ser discontinuado. [40-51]

- **Administración**

Las TZD´s son administradas por vía oral como monoterapia, en particular en pacientes que tienen sobrepeso y para los que metformina está contraindicada o no es tolerada. También pueden ser administradas junto con metformina, una sulfonilurea, o insulina, cuando un solo agente de la terapia es insuficiente (dependiendo de la autorización del país). Pueden ser administradas con o sin los alimentos. La rosiglitazona se administra como maleato (las dosis se expresan en términos de la base: 1.32 mg de maleato de rosiglitazona es equivalente a alrededor de 1 mg de rosiglitazona), la dosis inicial habitual es de 4 mg diarios administrados en una dosis única o dos dosis divididas; la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 8 mg al día si es necesario, después de 8 a 12 semanas en pacientes que recibieron monoterapia o combinación de terapia oral. La pioglitazona se administra como clorhidrato (las dosis se expresan en términos de la base: 1.1 mg de clorhidrato de pioglitazona es equivalente a 1 mg de pioglitazona), la dosis habitual es de 15 o 30 mg una vez al día, esta dosis puede elevarse a un máximo de 45 mg una vez al día si es necesario, en su uso como monoterapia o con metformina o una sulfonilurea. [40-51]

- **Eficacia**

Como monoterapia, las TZD´s reducen los niveles de GPA de 30 a 50 mg/dL (1.67-2.78 mmol/L), y la HbA_{1c} en un 1% a 1.5%. La aparición de la acción de las TZD´s se retrasa por varias semanas y se pueden requerir hasta 12 semanas antes de que los efectos máximos sean observados. La combinación de una sulfonilurea, una

metiglinida, metformina, o insulina, con una TZD puede mejorar la reducción de la HbA_{1c} a un 2% a 2.5%. Efectos adicionales de las TZD´s se observan en el perfil de los lípidos. Tanto la rosiglitazona como la pioglitazona aumentan del colesterol HDL de 3 a 9 mg/dL (0.08-0.23 mmol/L). La pioglitazona ha demostrado disminuir los triglicéridos en suero en un 10% a 20%, mientras que no se observa efecto sustancial con rosiglitazona. Las concentraciones de colesterol LDL se incrementan en un 5-15% con rosiglitazona, mientras que no ha sido reportado un aumento significativo con pioglitazona. [40-51]

2.9.3. Inhibidores de la absorción de carbohidratos

La acumulación de evidencias muestra que las fluctuaciones excesivas de los niveles de glucosa en sangre después de los alimentos (hiperglucemia postprandial) tienen consecuencias adversas para la diabetes en cuanto a su morbilidad y mortalidad. Ahora es evidente que la hiperglucemia postprandial juega un papel central en la progresión de tolerancia a la glucosa alterada (GBA) a diabetes y en el desarrollo de las complicaciones de ésta última, en particular las enfermedades cardiovasculares (ECV). Por lo tanto, en pacientes con DM2 el control de la glucosa postprandial en conjunto con la normalización de la HbA_{1c} y los niveles de glucosa en plasma en ayunas deben ser objetivos primordiales de su tratamiento. El primer grupo de agentes dirigidos a la hiperglucemia postprandial fueron agentes orales diseñados para retardar la digestión de carbohidratos. [40-51]

La digestión de carbohidratos complejos implica su inicial escisión a oligosacáridos en el intestino delgado por amilasas. Los oligosacáridos se absorben mal y tienen que ser escindidos en monosacáridos antes de su absorción a través de la mucosa intestinal. La escisión de oligosacáridos en monosacáridos se produce en el cepillo de los enterocitos en el lumen intestinal y se lleva a cabo por una variedad de enzimas llamadas α-glucosidasas (glucoamilasa, sacarasa, maltasa, dextrinasa, e isomaltasa). Los monosacáridos que se generan son absorbidos rápidamente. La digestión de carbohidratos complejos normalmente se produce en el duodeno distal y yeyuno proximal. El primer inhibidor de α-glucosidasas fue la acarbosa que es un pseudotetrasacárido de origen microbiano aislado en los 70´s y aprobado para el tratamiento de la DM2 en los 90´s. Otros dos inhibidores de α-glucosidasas son la

voglibosa que es un derivado de la valiolamina, y el miglitol que es un análogo sintético de la deoxinojirimicina. Estos tres fármacos se caracterizan por tener en su estructura átomos de nitrógeno en lugar de oxígeno (**Figura 16**).[40-51]

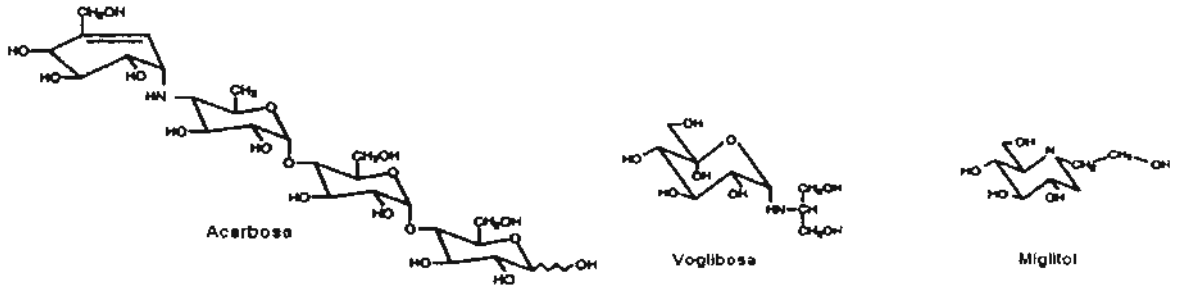


Figura 16. Estructura de inhibidores de las α-glucosidasas

- **Mecanismo de acción**

La escisión de los oligosacáridos por las α-glucosidasas implica la unión de los oligosacáridos a un sitio de unión en la enzima, seguido por la escisión hidrolítica. Los inhibidores de las α-glucosidasas compiten con los oligosacáridos por el sitio de unión (inhibidores competitivos), pero no pueden ser hidrolizados. Los mecanismos de acción de los diferentes inhibidores de α-glucosidasas son similares pero no idénticos.[40-51]

La acarbosa se une a la glucoamilasa, maltasa, sacarasa y dextrinasa, se une a la sacarasa intestinal con una afinidad 100 veces mayor que la sacarosa, tiene efectos mínimos sobre la isomaltasa, ningún efecto sobre la lactasa (que es una β-glucosidasa) y es un inhibidor de la amilasa pancreática. La voglibosa inhibe la mayoría de las α-glucosidasas, pero es más débil que la acarbosa en la inhibición de sacarasa y tiene poco efecto sobre la amilasa pancreática.[40-51]

El miglitol es un eficaz inhibidor de α-glucosidasas y tiene actividad sobre isomaltasa y en β-glucosidasas (que escinden azúcares unidos por puentes β como la lactosa), no tiene ningún efecto sobre la amilasa pancreática. La consecuencia de la administración de un inhibidor de α-glucosidasa con la comida es que el rompimiento de los oligosacáridos es sólo parcial en la parte superior del intestino delgado. El resto de los oligosacáridos van a la parte media y distal del intestino delgado, donde se desdoblan si los enterocitos contienen suficiente enzima. Si la enzima no es suficiente, los oligosacáridos entran en el intestino grueso, donde las bacterias los fermentan produciendo ácidos grasos de cadena corta, hidrógeno, metano y CO_2. Dado que la digestión y absorción de carbohidratos normalmente se completa en la

parte superior del yeyuno, la cantidad de la enzima α-glucosidasa en la parte media y distal del intestino delgado es baja e insuficiente para digerir la carga de carbohidratos que se le presentaron durante el inicio del tratamiento con α-glucosidasa a menos que la terapia se inicie con una muy baja dosis y entonces se aumente muy lentamente. [40-51]

- **Farmacocinética**

Debido a que los inhibidores de las α-glucosidasas son inhibidores competitivos de la unión de los oligosacáridos, deben administrarse antes de cada comida. El principal lugar de acción de la acarbosa y voglibosa son los enterocitos, ya que no son significativamente absorbidas (acarbosa <2%, voglibosa del 3 - 5%). El miglitol se absorbe rápidamente y se excreta inalterado por el riñón. A pesar de que la acarbosa no se absorbe, se metaboliza en el colon por las bacterias a varios intermedios y 4-metilpirogalol, que son absorbidos, conjugados y excretados en forma de sulfatos o glucuronidos. [40-51]

- **Reacciones adversas**

Los principales efectos secundarios de la terapia con inhibidores de α-glucosidasa son gastrointestinales e incluyen malestar abdominal, gases y diarrea, que son debidos a una excesiva cantidad de carbohidratos al llegar al colon en donde se fermentan a ácidos grasos de cadena corta, gas hidrógeno, metano y CO_2. Casos raros de ictericia con colestasis, se han registrado en Japón en los pacientes tratados con acarbosa y voglibosa. Los estudios de administración de acarbosa a los individuos con enfermedad hepática no han mostrado ningún empeoramiento significativo de los problemas hepáticos. No ocurre hipoglucemia con monoterapia usando estos agentes. [40-51]

- **Precauciones**

Los inhibidores de α-glucosidadasas están contraindicados en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria o cualquier condición que pueda ser agravada por el gas y la distensión. Ya que tanto la acarbosa como el miglitol se excretan por los riñones, estos medicamentos no deben ser prescritos en las personas con insuficiencia renal. La acarbosa se ha asociado con la elevación reversible de enzimas hepáticas y debe utilizarse con precaución en presencia de enfermedad hepática. Aunque no hay problema en la monoterapia o en la adición de una biguanida, la adición a la terapia de una sulfonilurea, u otro secretogogo de insulina,

o la misma insulina, puede mejorar el control glucémico, pero se puede producir hipoglucemia. En tales casos, la hipoglucemia debe ser tratada con glucosa, porque la digestión de carbohidratos complejos como la sacarosa estará retrasada. [40-51]

- **Administración**

Los inhibidores de α-glucosidasas se deben administrar al principio de cada comida. Son eficaces sólo si la dieta contiene al menos un 40% y preferiblemente 50% de carbohidratos. La terapia debe iniciarse con dosis muy bajas, y las dosis deben ser valoradas muy lentamente. Para la acarbosa y el miglitol, la terapia debe iniciarse con 25 mg al inicio de la comida de la tarde. Después de 2 semanas la dosis puede aumentarse a 25 mg al inicio del desayuno y 25 mg al inicio de la cena. Varias semanas después, la dosis puede aumentarse a 25 mg al inicio de cada una de las tres principales comidas. El aumento de la dosis a 50 mg con cada comida también debe hacerse gradualmente. Si en cualquier momento, los efectos secundarios gastrointestinales llegan a ser un problema importante, la dosis debe ser reducida por varias semanas y después continuar la valoración. La mayoría de los pacientes inicialmente obtienen el máximo efecto sobre la glucemia con 50 mg con cada comida. Algunos, sin embargo, pueden necesitar el aumento de la dosis lentamente hasta 100 mg con cada comida. La voglibosa se administra a una dosis de 0.1 a 0.2 mg con cada una de las principales comidas.[40-51]

- **Eficacia**

En pacientes con DM2 tratados con acarbosa, la disminución media en el pico posprandial del nivel de glucosa en plasma es aproximadamente 54 mg/dL y se asocia con una disminución media de la HbA_{1c} del 0.9%. La disminución media de la GPA es de aproximadamente 24 mg/dL, y se debe probablemente a una reducción de la toxicidad de la glucosa como resultado de la mejora de la hiperglucemia posprandial. No existen datos comparativos entre voglibosa y acarbosa, pero los pocos estudios sugieren que la voglibosa disminuye la HbA_{1c} media entre 0.3% y 0.7%. Otros efectos de los inhibidores de α-glucosidasas son una ligera reducción de peso medio (<1.0 Kg), una disminución en los niveles de insulina plasmática postprandial, una pequeña disminución en los triglicéridos postprandiales en plasma, y un modesto aumento en los niveles plasmáticos del péptido 1 similar al glucagon (GLP-1), que es un secretagogo de insulina endógeno. [40-51]

Tabla 11. Propieades de los ADO´s para el tratamiento de la DM2[a] [40-51]

Variable	Sulfonilureas	Glinidas (meglitinidas)	Gliptinas (inhibidores de la DPP-4)	Biguanidas	Tiazolid dion (TZD
Disminución en la HbA_{1c} (%)	1 – 1.5	0.5 – 1.5	0.5 – 0.9	1.5	0.8 - 1
Efecto en el peso corporal	++	++	neutral	-	+++
Efectos gastrointestinales	+		+	++	+
Hipoglucemia	si	Menos que las sulfonilureas	mínima	no	no
Edema	+				+++
Reducción del riesgo CV	no		No hay datos	si	si
Prevención de diabetes				si	solo rosiglit
Otras ventajas	Bien establecidas Disminuyen nesgo microvascular	Se dirigen a reducir hiperglucemia postprandial		Bien establecidas Disminuyen riesgo microvascular. Tienen beneficios en componentes del síndrome metabólico	Tienen bene componen síndrome me
Otras desventajas	Hiperinsulinemia Contraindicadas en función renal deteriorada	Se necesitan más datos a largo plazo Dosificación compleja Hiperinsulinemia Contraindicadas en función renal deteriorada	No hay datos a largo plazo	Acidosis láctica (rara) Contraindicada en deterioro renal o paro cardiaco que necesite medicación.	Es neces monitorear hepáti Lento inicio d Se necesita datos a larg Riesgo de f Contraindica deteriorada cardiopulm
Fármacos disponibles actualmente	Glibenclamida Gliclazida Glimepirida Glipizida	Nateglinida Repaglinida	Sitagliptina Vildagliptina	Metformina	Pioglitaz Rosiglitaz
Estado de aprobación por la FDA — Mono-terapia	✓	✓	✓	✓	✓
Estado de aprobación por la FDA — En combinación con:	Insulina, Metformina, TZD´s, IAG´s	Metformina	Metformina TZD´s	Insulina, SU, TZD´s, Glinidas	Insulina pioglitazo SU, Metform

[a] Combinaciones a dosis fijas excluidas.
[b] La pioglitazona redujo la incidencia de DM2 en mujeres con anterior diabetes gestacional. La troglitazona se encuentra retirada del mercado.
[c] Una indicación de rosiglitazona - insulina está en consideración por la EMEA (agencia europea regulatoria).
[d] Muchas en desarrollo.

Tabla 12. Administración y propiedades farmacocinéticas de los ADO´s para el tratamient
[51]

	Nombre genérico	Genérico	Dosis comerciales (mg)	Dosificación de inicio recomendada (mg/día)		Dosis Máxima (mg/día)	Duración de acción (h)	Intervalos de titulación	Dosis /día	Metabolismo y excreción
				No ancianos	Ancianos					
Secretagogos de insulina	***Sulfonilureas*** *- 1ra generación*									
	Clorpropamida	✓	100, 250	250	100	500	↑ 72 h	3-5 días	1	MH, metabolitos inactivos excretados renalmente
	Tolbutamida	✓	250, 500	1000-2000	500-1000	3000	↑ 12 h	3-5 días	2-3	MH, excretada inalterada renalmente
	Sulfonilureas *- 2da. Generación*									
	Glipizida	✓	5, 10	5	2.5-5	40	↑ 20h	3-5 días	1-2	MH, metabolitos inactivos
	Glibenclamida	✓	1.25, 2.5, 5	5	1.25-2.5	20	↑ 24 h	semanal mente	1-2	MH, eliminación mitad renal y mitad en las heces
	Glimepirida	×	1, 2, 4	1-2	0.5-1	8	24 h	3-5 días	1	MH, metabolitos inactivos
	Glinidas *(secretagogos de acción corta)*									
	Nateglinida	×	60, 120	120 con las comidas		120mg x alimento	↑ 4 h	NA	3	MH, metabolitos débilmente activos, eliminada renalmente.
	Regaglinida	×	0.5, 1, 2	0.5-1 con las comidas		4 mg x alimento	↑ 4 h	semanal mente	3	MH, metabolitos inactivos, excretada en la bilis.
	Gliptinas *(Inhibidores de la DPP-4)*									
	Sitagliptina	×	25,50,100	100		100	24 h	NA	1	eliminada principalmente sin cambio con la orina
	Vildagliptina	×	50,100	100		100	24 h	NA	1-2	MH, se elimina en la orina y en las heces
Sensibilizadores	***Biguanidas***									
	Metformina	✓	500,850, 1000	500 2 veces/día	Necesario evaluar función renal	2550	↑ 24 h	1-2 semanas	2	Eliminada renalmente, no metabolizada
	Metformina liberación prolongada	×	500,750	500-1000		2000	↑ 24 h	semanal mente	1	
	Tiazolidinadionas									
	Pioglitazona	×	15,30,45	15	15	45	24 h	8-12 semanas	1	MH, dos metabolitos con $t_{1/2}$ mayores
	Rosiglitazona	×	2,4,8	2-4	2	8	↑ 24 h	8-12 semanas	1-2	MH a metabolitos inactivos excretados renalmente
IAC	***Inhibidores de α-glucosidasa***									
	Acarbosa	✓	25,50,100	25	25	300	↑ 3 h	4-8 semanas	1-3	Eliminada en la bilis
	Miglitol	✓	25,50,100	25	25	300	↑ 3 h	4-8 semanas	1-3	Eliminada renalmente y en las heces

IAC= inhibidores de la absorción de carbohidratos, MH = metabolismo hepático, NA = no aplicable

2.10. ANTIDIABÉTICOS ORALES EN EL SECTOR PÚBLICO DEL SISTEMA DE SALUD MEXICANO

Mediante el acuerdo publicado en el Diario Oficial de la Federación (DOF) el 24 de diciembre de 2002, se estableció que las instituciones públicas del Sistema Nacional de Salud sólo deberán utilizar los insumos establecidos en el Cuadro Básico para el primer nivel de atención médica y el Catálogo de Insumos para segundo y tercer nivel de atención. La edición 2008 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos publicada el 25 de marzo del 2009 en el DOF y posterior actualización incluyó los siguientes fármacos orales en el tratamiento de la DM2.[52,53]

2.10.1. Cuadro básico:

GLIBENCLAMIDA

Clave	Descripción	Indicaciones	Vía de administración y Dosis
1042	TABLETA Cada tableta contiene: Glibenclamida 5 mg Envase con 50 tabletas.	Diabetes mellitus tipo 2.	Oral. Adultos: 2.5 a 5 mg cada 24 horas, después de los alimentos. Dosis máxima 20 mg/día. Dosis mayores de 10 mg se deben de administrar cada 12 horas.

TOLBUTAMIDA

Clave	Descripción	Indicaciones	Vía de administración y Dosis
1041	TABLETA Cada tableta contiene: Tolbutamida 500 mg Envase con 50 tabletas.	Diabetes mellitus tipo 2	Oral. Adultos: 500 mg cada 8 o 12 horas, con los alimentos. Dosis máxima 3 g/día.

2.10.2. Catálogo:

ACARBOSA

Clave	Descripción	Indicaciones	Dosis y Vías de Administración
5166	TABLETA Cada tableta contiene: Acarbosa 50 mg Envase con 30 tabletas.	Diabetes mellitus tipo 2.	Oral. Adultos: 50 a 100 mg cada 8 horas, al inicio de las tres comidas principales. Dosis máxima 600 mg al día.

METFORMINA

Clave	Descripción	Indicaciones	Vía de administración y Dosis
5165	TABLETA Cada tableta contiene: Clorhidrato de metformina 850 mg Envase con 30 tabletas.	Diabetes mellitus tipo 2.	Oral. Adultos: 850 mg cada 12 horas con los alimentos. Dosis máxima 2550 mg al día.

PIOGLITAZONA

Clave	Descripción	Indicaciones	Vía de administración y Dosis
4149	TABLETA Cada tableta contiene: Clorhidrato de pioglitazona equivalente a 15 mg de pioglitazona. Envase con 7 tabletas.	Diabetes mellitus tipo 2.	Oral. Adultos: 15 a 30 mg cada 24 horas.

ROSIGLITAZONA

Clave	Descripción	Indicaciones	Vía de administración y Dosis
4150	TABLETA Cada tableta contiene: Maleato de rosiglitazona equivalente a 4 mg de rosiglitazona Envase con 14o 28 tabletas[1]	Diabetes mellitus tipo 2	Oral Adultos: Una tableta cada 24 horas, se puede incrementar la dosis a 1 tableta cada 12 horas.

SITAGLIPTINA

Clave	Descripción	Indicaciones	Vía de administración y Dosis
4152	COMPRIMIDO Cada comprimido contiene: Fosfato de sitagliptina monohidratada equivalente a 100 mg de sitagliptina Envase con 14 o 28 comprimidos.	Diabetes mellitus tipo 2	Oral. Adultos: 50 mg cada 12 horas o 100 mg cada 24 horas como monoterapia o en tratamiento combinado con metformina o glitazonas.
4153	COMPRIMIDO Cada comprimido contiene: Fosfato de sitagliptina monohidratada equivalente a 50 mg de sitagliptina Envase con 14 o 28 comprimidos.		

[1] Modificación publicada en la 1ra actualización de la edición 2008, el 08 de abril del 2009, se modifico el contenido de tabletas de las presentaciones.

2.11. INTRODUCCIÓN A LA FARMACOECONOMÍA

2.11.1. Evaluación económica

La economía es una ciencia social que trata principalmente de la descripción y del análisis de la producción, la distribución y el consumo de bienes y servicios. La evaluación económica es el nombre genérico que se da a un conjunto de procedimientos o técnicas de análisis dirigidos a evaluar el impacto de opciones o cursos de acción alternativos sobre el bienestar de la sociedad. El criterio de elección a estas alternativas es el bienestar social. El objetivo de las evaluaciones económicas es ayudar a hacer elecciones más racionales.[54-59]

2.11.2. Evaluación económica de productos y servicios farmacéuticos: Farmacoeconomía

La consideración de los aspectos económicos en el campo de la salud tiene cada vez más importancia porque los gastos en salud son cada vez mayores y por lo tanto hay que hacer un uso más eficiente de los recursos. La evaluación económica de las tecnologías sanitarias (o economía de la salud), tiene por objetivo la selección de aquellas alternativas que tengan un impacto sanitario más positivo en la sociedad. La farmacoeconomía es una rama de la economía de la salud y trata de la descripción y el análisis de los costos de los productos (medicamentos e insumos para la salud) y servicios farmacéuticos y de su efecto en las personas, los sistemas de atención a la salud y la sociedad. Esta disciplina es un punto de convergencia de ideas y métodos de una gran variedad de disciplinas como la epidemiología clínica, la economía, el análisis de decisiones, la psicometría, la estadística, etc.[54-59]

La farmacoeconomía guarda una estrecha relación con los acontecimientos ocurridos en la práctica clínica, coincide parcialmente con una rama de la medicina llamada investigación de los resultados en salud, que es el estudio de las consecuencias (resultados) de la prestación de servicios de atención de salud desde el punto de vista clínico (p.ej. la presencia de enfermedad), económico o humanístico (p.ej. la calidad de vida del paciente).[54-59]

2.11.3. Tipos de evaluaciones farmacoeconómicas

Los tipos de evaluaciones farmacoeconómicas pueden clasificarse de acuerdo a si examinan costos y resultados y si comparan o no más de 1 alternativa (**Tabla 13**):

Evaluaciones parciales: Se realizan evaluaciones parciales cuando se analiza sólo una alternativa (descripción) o cuando analizando varias alternativas se valoran sólo los efectos sobre los recursos o sobre la salud.

Evaluaciones completas: Para que exista una evaluación económica completa tienen que cumplirse dos condiciones: que se comparen dos o más alternativas y que se comparen tanto los efectos sobre los recursos (costos) como los efectos sobre la salud (llamados en ocasiones beneficios o resultados). Comparan varias alternativas en términos de efectos sobre la salud y sobre los recursos, y lo que las diferencia es si existen o no diferencias entre las alternativas en los efectos en la salud y la forma de medir los efectos sobre la salud.[54-59]

Tabla 13. Tipos de evaluaciones farmacoeconómicas[54-59]

		¿Se examinan costos y resultados?		
		NO		SI
		Sólo resultados	Sólo costos	
¿Se comparan dos o más alternativas?	NO	Descripción de resultados	Descripción de costos	Descripción costo-resultado
	SI	Evaluación de eficacia o efectividad	Análisis de costos	Evaluación económica completa

Existen 4 tipos de evaluaciones farmacoeconómicas completas (**Tabla 14**):

Análisis de minimización de costos: Se comparan dos o más alternativas que tienen el mismo efecto sobre la salud, misma eficacia, misma efectividad, mismos riesgos, mismos efectos secundarios. Por lo tanto, se comparan sus costos y se elige la alternativa más económica.[54-59]

Análisis de costo-efectividad: Se comparan los efectos sobre la salud y sobre los recursos de dos o más alternativas. Los efectos sobre los recursos o costos se valoran en unidades monetarias y los efectos sobre la salud en unidades naturales de efectividad que dependen de lo que se está evaluando. Es condición indispensable que los efectos sobre los tratamientos se midan en la misma unidad de efectividad en las diferentes alternativas, por ejemplo en años de vida, supervivencia, disminución de presión en mmHg, % de respuesta, etc. [54-59]

Análisis de costo-utilidad: Se comparan varias alternativas, los efectos sobre los recursos se valoran en unidades monetarias y los efectos sobre la salud se ajustan

por la calidad de vida con la misma metodología en las distintas alternativas a evaluar. La unidad que se utiliza con más frecuencia para valorar los efectos sobre la salud en estos estudios son los Años de Vida Ajustados por Calidad de vida (AVACs, en inglés QALY´s o quality adjusted life years). Y la forma más frecuente de ajustar por calidad de vida la supervivencia es mediante lo que se conoce como utilidades o medida de las preferencias de los individuos por diferentes estados de salud. [54-59]

Análisis de costo-beneficio: Tanto los efectos sobre la salud, como los efectos sobre los recursos se valoran en unidades monetarias. De modo que debe llevarse a cabo el programa si el beneficio neto (diferencia entre los beneficios entre ambas alternativas) es superior a los costos netos (diferencia entre los costos de ambas alternativas), porque incrementará el bienestar global de la sociedad. El método más frecuente de valorar en unidades monetarias los efectos sobre la salud es la "disponibilidad a pagar". [54-59]

Tabla 14. Tipos y características de las evaluaciones farmacoeconómicas completas[54-59]

Tipo de evaluación económica completa	Valoración de los efectos sobre la salud	Valoración de los efectos sobre los recursos
Minimización de costos	(Alternativas con igual efecto sobre la salud)	Unidades monetarias
Costo-efectividad	Unidades de efectividad	
Costo-utilidad	Unidades de efectividad ajustadas por calidad de vida (AVAC)	
Costo-beneficio	Unidades monetarias	

2.11.4. Etapas de la evaluación farmacoeconómica

1. **Formulación de la pregunta.** El primer paso consiste en formular la pregunta que se pretende resolver con la evaluación económica. Es importante determinar algunos aspectos ya que el análisis y los efectos a incluir dependen de estos factores. Entre estos factores están la perspectiva del estudio, la población que se desea estudiar, y el horizonte temporal del análisis. [54-59]
2. **Elección de alternativas de tratamiento a comparar.** En teoría se deben comparar todas las opciones posibles. En la práctica, se debe lograr un

balance entre incluir todas las alternativas y la simplicidad. Algunos utilizan la regla de incluir todas las alternativas razonables. La selección de las alternativas puede basarse en la experiencia personal, en el consenso de un grupo o en la búsqueda bibliográfica. Es frecuente que en las evaluaciones económicas exista incertidumbre acerca de los riesgos y los beneficios de diferentes alternativas. El *análisis de decisión* es la aplicación de métodos explícitos y cuantitativos para hacer elecciones bajo condiciones de incertidumbre. Esto se realiza mediante modelos matemáticos. Para que el análisis de decisión sea útil se tienen que dar dos condiciones: que haya al menos dos alternativas y que exista incertidumbre acerca de las consecuencias de las mismas. Estos dos factores se dan con frecuencia en las decisiones clínicas y en consecuencia en las evaluaciones económicas. Para facilitar esta labor se construyen los árboles de decisión que es un método de representar y comparar los resultados esperados de cada alternativa (**Figura 17**). [54-59]

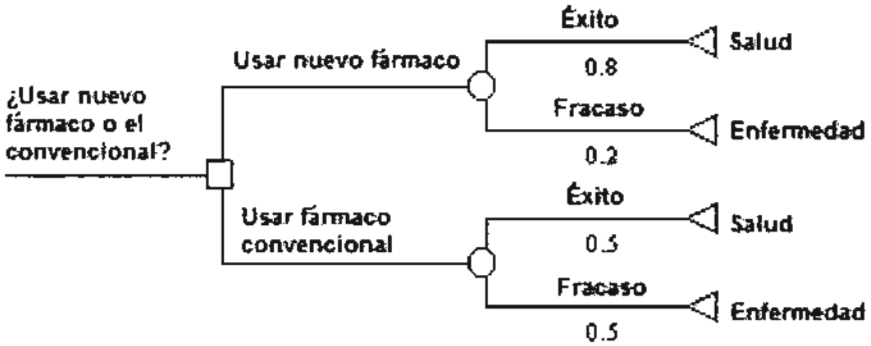


Figura 17. Ejemplo de árbol de decisiones.
El árbol consta de ramas (líneas) y nudos: un nudo (cuadrado) de decisiones, nudos (circulares) de posibilidades y nudos (triangulares) terminales.

3. **Identificación, medida y valoración de los efectos.** El primer paso es identificar los efectos tanto sobre la salud como sobre los recursos, después medirlos o cuantificarlos y por último valorarlos, que significa transformarlos en las unidades en las que se vaya a trabajar y que dependen del tipo de evaluación económica que se realizará. [54-59]
4. **Ajuste temporal.** En ocasiones es necesario hacer un ajuste temporal de los efectos calculados. El ajuste temporal se hace necesario para reflejar la preferencia de los individuos por recibir los beneficios lo más pronto posible y

pagar lo más tarde posible. Para penalizar costos tempranos y premiar costos más lejanos en el tiempo o para penalizar beneficios lejanos y valorar más los beneficios inmediatos se realiza lo que se denomina descuento o actualización. [54-59]

5. **Valores esperados.** Es la suma de los productos de la probabilidad de ocurrencia de cada resultado por su correspondiente valor. Este ajuste es necesario cuando se ha estimado el valor de los efectos sobre la salud o sobre los recursos de cada una de las ramas del árbol de decisión (ej. Figura 17). A partir de los valores esperados de cada rama es posible calcular los valores esperados de los efectos sobre la salud y sobre los recursos (costos) de las diferentes alternativas. [54-59]
6. **Comparación de las alternativas.** Cuando ya se han medido, valorado y ajustado los efectos sobre la salud y sobre los recursos, ajustándolos si es necesario, se realiza un análisis de resultados con la mejor estimación de los datos (resultado basal) para lograr una elección entre las diferentes alternativas. [54-59]
7. **Análisis de sensibilidad.** Consiste en el cálculo de los resultados bajo diversas hipótesis en cuanto al valor de las variables o parámetros inciertos. Actualmente muchas evaluaciones económicas se realizan simultáneamente a ensayos clínicos en los cuales los datos son generalmente estocásticos (tienen un valor medio y una variación) por lo tanto con estos datos es frecuente realizar pruebas estadísticas o presentar intervalos de confianza. Por ello la incertidumbre en los resultados se puede abordar con análisis de sensibilidad, inferencia estadística o combinación de ambas. La realización del análisis de sensibilidad implica tres pasos: identificar los parámetros sobre los que existe una incertidumbre respecto a su valor real, identificar el posible rango de valores que puede tomar ese parámetro y calcular los resultados del estudio con los diferentes valores de esos parámetros. [54-59]

2.11.5. Modelo analítico de Markov

El modelo de Markov tras el análisis de decisión es uno de los más empleados, se utiliza cuando hay una recurrencia de diferentes estados de salud o de diferentes modalidades de tratamiento. En el modelo de Markov se representa un diagrama con diferentes estados llamado "diagrama de burbujas de Markov" (**Figura 18**), el modelo asume que el paciente está siempre en alguno de los estados y todos los sucesos de interés se incluyen en el modelo como transiciones de un estado a otro. El horizonte temporal se divide en intervalos de tiempo llamados ciclos de Markov. Sólo se admiten algunas transiciones de un estado a otro y siempre existe un estado de absorción o final del que el paciente no puede salir, que habitualmente es la muerte. [54-59]

Los programas informáticos habituales utilizan otro tipo de representación llamada "árbol de ciclos de Markov". Es necesario conocer la probabilidad de transición de un estado a otro, la duración de cada estado y con qué frecuencia se va a evaluar a la cohorte de pacientes. Los cálculos en estos modelos y en la realización de evaluaciones económicas en general se ven facilitados por programas informáticos como DATA (TreeAge Software Inc.). Estos modelos también tienen sus limitaciones ya que asumen una memoria cero, esto quiere decir que las probabilidades de transición de un estado a otro sólo dependen del estado de partida y no del tiempo que se lleve en un determinado estado o cómo llegaron a ese estado. [54-59]

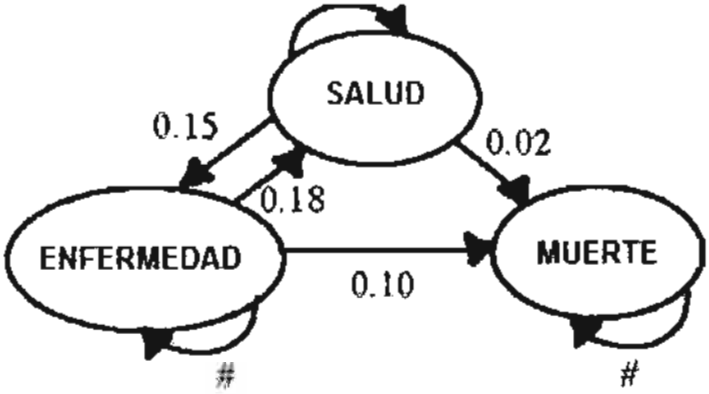


Figura 18. Ejemplo de un diagrama de burbujas de Markov.
Los óvalos (burbujas) son los estados de salud y las flechas son las transiciones entre los mismos, los números son las probabilidades de transición.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México se ha estimado una alta prevalencia de DM2, ocupando el décimo lugar a nivel mundial con una prevalencia alrededor del 11 % con un estimado de 2 millones de personas sin diagnosticar, pero además se ha estimado también una alta prevalencia de población en riesgo de desarrollarla. Por otra parte, en nuestro país se han reportado altas tasas de mortalidad ocasionadas por DM2 y sus complicaciones ocupando los primeros lugares de mortalidad y morbilidad. Dada la naturaleza crónico-degenerativa de la enfermedad, esto conlleva a elevadas implicaciones económicas para la sociedad y para los individuos.[12,16]

Por otra parte, existen presiones crecientes en el Sistema de Salud público mexicano para contener costos en la atención mediante la introducción de herramientas que apoyen el proceso de toma de decisiones sobre gastos sanitarios, haciendo énfasis en su uso racional, a través de un proceso transparente. Por su parte, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) no es la excepción, siendo la institución de salud pública más importante en el país.

Los fármacos antidiabéticos orales incluidos actualmente en el Cuadro Básico institucional del IMSS incluyen la glibenclamida, la metformina, la acarbosa, la rosiglitazona y la pioglitazona, todas ellas pertenecientes al Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Cada una de estas alternativas terapéuticas orales tiene un perfil de eficacia, seguridad y costos diferente, por lo que es necesario compararlas en función de sus beneficios terapéuticos, riesgos y costos, esto con fines de optimizar la eficiencia de la práctica clínica en dicha Institución especificamente en el manejo farmacológico inicial del paciente diagnosticado con DM2.

Por todo lo anterior, se desea conocer cuáles son las relaciones de costo/efectividad que tienen cada uno de los medicamentos orales mencionados para el tratamiento de la DM2 en las clínicas de atención primaria (Unidades de Medicina Familiar) del IMSS con fines de proporcionar información útil en el desarrollo de la guía terapéutica institucional del IMSS.

4. HIPÓTESIS

De los antidiabéticos orales usados en el tratamiento de la DM2 en las clínicas de atención primaria del IMSS después del fracaso de la modificación en el estilo de vida, la acarbosa es el fármaco con mejor relación costo-efectividad.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general:

Realizar una evaluación farmacoeconómica de los antidiabéticos orales en el curso del tratamiento de pacientes ambulatorios con DM2 que no requieren de insulina u otros inyectables para su control glucémico en una clínica de atención primaria (UMF) del IMSS en México D.F.

5.2. Objetivos particulares:

- Determinar los costos y eficacia de las alternativas terapéuticas orales usadas en el tratamiento de la DM2 en las clínicas de atención primaria del IMSS.
- Diseñar un modelo analítico para terapia farmacológica inicial de la DM2 con antidiabéticos orales.
- Determinar cual terapia farmacológica oral, entre metformina, glibenclamida y acarbosa es más costo-efectiva, en las clínicas de atención primaria del IMSS.
- Aplicar la metodología farmacoeconómica en la toma de decisiones
- Difundir los resultados obtenidos

6. METODOLOGÍA

6.1. CONSTRUCCIÓN DEL ÁRBOL DE DECISIONES

6.1.1. Determinación de la población objetivo y la perspectiva del estudio:

- **Población objetivo de estudio:** Pacientes ambulatorios adultos (≥18 años), sin distinción de género, diagnosticados con DM2 y en tratamiento en la Clínica 10 (UMF) del IMSS con antidiabéticos orales en monoterapia o terapia dual, que no se les ha prescrito insulina o sus análogos ni ninguna formulación inyectable para su control glucémico.
- **Perspectiva del estudio:** La perspectiva del estudio fue la sociedad mexicana (Sector Salud Pública), ya que abarca la más amplia gama de análisis de costos.

6.1.2. Determinación de las alternativas terapéuticas a evaluar y del horizonte temporal del estudio

Se realizó una investigación de los antidiabéticos orales disponibles en el IMSS para el tratamiento de la DM2 para determinar las alternativas terapéuticas a evaluar en el presente estudio. Se revisaron guías terapéuticas nacionales e internacionales para el manejo de la DM2 para determinar el horizonte temporal del estudio. A través de la revisión se planteó un horizonte temporal de 1 año para el estudio, medio año para evaluación de la efectividad de la monoterapia y el medio año siguiente para la terapia dual combinada de antidiabéticos orales.

6.1.3. Diseño del árbol de decisiones

Una vez determinadas las alternativas terapéuticas a evaluar y el horizonte temporal del estudio, se diseñó un árbol de decisiones para el primer año de terapia con antidiabéticos orales, después del fracaso de la modificación en el estilo de vida (dieta y ejercicio).

6.2. EVALUACIÓN DE LOS COSTOS DE LAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

6.2.1. Costos directos no médicos y costos indirectos

Se aplicó un cuestionario estructurado durante octubre a diciembre del 2009 a pacientes pertenecientes a la población objetivo con fines de obtener información sociodemográfica, socioeconómica, y sobre los costos no médicos directos e indirectos asociados al tratamiento con antidiabéticos orales de los pacientes ambulatorios con DM2 que obtienen servicios de salud en la clínica 10 del IMSS. A través del cuestionario se evaluó:

- **Costos no médicos directos:** Costo anual de transportes del paciente y sus acompañantes hacia la clínica del IMSS para tener sus consultas médicas y(o) sus pruebas de laboratorio.
- **Costos indirectos:** Costo anual asociado a tiempo laboral perdido debido a espera para recibir servicios de salud de los pacientes y sus acompañantes. Costo anual por días laborales perdidos por los pacientes y(o) sus acompañantes debido a su enfermedad.

6.2.2. Costos médicos directos

Se investigó en las guías terapéuticas y literatura médica las dosis diarias definidas (DDD) mínimas y máximas de las alternativas terapéuticas. Así mismo, se investigaron los precios de adquisición de las presentaciones disponibles en el IMSS, para poder calcular los costos unitarios de los medicamentos y así poder calcular los costos anuales de los tratamientos que se generan con las alternativas terapéuticas a evaluar.

Se investigaron los costos unitarios de la consulta médica en el primer nivel de atención en las clínicas del IMSS y de las pruebas de laboratorio para poder calcular el costo anual que implican estos aspectos.

El costo médico directo anual de cada alternativa terapéutica se calculó como la suma del costo anual por medicamentos más el costo anual por consultas médicas y pruebas de laboratorio.

6.2.3. Cálculo de los costos totales anuales

Se calcularon como la suma de los costos médicos directos, los no médicos directos e indirectos anuales para cada una de las alternativas terapéuticas. En general, todos los costos fueron evaluados en pesos mexicanos. Para el cálculo de los costos mensuales de las alternativas terapéuticas simplemente se dividió el costo anual entre 12 meses.

Tabla 15. Resumen de los costos a evaluar y sus fuentes o metodología a utilizar para recabar la información

Tipo de costo	Identificación	Fuente o metodología de investigación.
Costos médicos Directos	• Costos del tratamiento con antidiabéticos orales (alternativas terapéuticas) • Costos de las consultas médicas. • Costos de pruebas de laboratorio para evaluar el control glucémico. • Costo de la terapia de rescate (terapia dual combinada de antidiabéticos orales)	Datos primarios (estimaciones del IMSS) Calculo de costos unitarios Cuestionario
Costos no médicos Directos	• Costos por transporte del paciente y acompañantes (si se da el caso) para a las consultas médicas o pruebas de laboratorio.	Valores estándar Cuestionario
Costos Indirectos	• Costos por tiempo de espera del paciente y acompañantes (si se da el caso) para recibir la servicios de salud. • Costos por días laborales perdidos del paciente y sus cuidadores (si se da el caso) por enfermedad.	Valores estándar Cuestionario

6.3. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

6.3.1. Determinación del parámetro clínico a través del cual determinar éxito o fracaso de las alternativas terapéuticas

En base a la revisión de guías terapéuticas, se determinó que el parámetro clínico más adecuado para determinar si la terapia tuvo éxito ó fracaso. El parámetro clínico a través del cual se determinó la eficacia fue el nivel de hemoglobina glucosilada en sangre (% HbA_{1c}), que es un parámetro que se considera muy importante clínicamente como un determinante del estado hiperglucémico del paciente, además de reflejar tanto la hiperglucemia en

ayuno como la hiperglucemia posprandial. En base a las guías terapéuticas consultadas, se definieron las características de éxito y fracaso de las alternativas terapéuticas en base a los niveles de HbA_{1c}:

- **ÉXITO:** Se definió cuando después del tratamiento se alcancen niveles de $HbA_{1c} \leq 7$ %.
- **FRACASO:** Se definió cuando después del tratamiento se tengan niveles de $HbA_{1c} > 7$ %.

6.3.2. Revisión sistemática de estudios de eficacia de las alternativas terapéuticas

Se realizó una revisión sistemática de estudios de eficacia de las alternativas terapéuticas seleccionadas en bases de datos electrónicas hasta abril 2009 utilizando los términos de búsqueda mencionados en seguida.

- **Bases de datos electrónicas consultadas**: MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane Controlled Trials Register (CCTR), Cochrane Database of Systemic Reviews (CDSR), National Institute of Clinical Excelence (NICE), Outcomes Research, Science Citation Index.
- **Términos de búsqueda utilizados**: "Diabetes mellitus", "Type 2 diabetes mellitus", "NIDDM", "metformin", "glyburide", "glibenclamide", "acarbose", También se utilizaron combinaciones entre los primeros cuatro términos y los nombres de los fármacos, utilizando el operador boleano "AND".

6.3.3. Selección de los estudios

Los estudios recopilados fueron seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión, exclusión y eliminación:

- **Criterios de inclusión: Participantes:** pacientes adultos diagnosticados con DM2 (o DMNID, si el estudio se realizó antes de las nuevas definiciones de la OMS), sin distinción de género y con $HbA_{1c} \leq 9\%$. En los estudios para evaluar la eficacia de terapia dual combinada se seleccionaron aquellos que hayan incluido pacientes en quienes haya fallado la monoterapia inicial. **Diseño**: estudios clínicos de grupos paralelos, aleatorizados y controlados por placebo, doble ciego. Para evaluar la eficacia de terapia dual combinada, no fue necesario estar controlados con placebo. **Intervención:** las alternativas terapéuticas seleccionadas como monoterapia *versus* placebo, o bien las

alternativas de terapia dual combinada seleccionadas *versus* la monoterapia inicial. **Duración del estudio**: mínima de 3 meses y máxima de 6 meses para la evaluación del tratamiento como monoterapia o terapia dual combinada. **Dosis**: haber realizado titulación de dosis hasta dosis máximas toleradas. **Medida de resultado**: haber evaluado niveles de HbA_{1c} iniciales y finales. **Fecha de publicación**: No hubo restricciones en cuanto a la fecha de publicación.

- **Criterios de exclusión**: Se excluyeron los artículos que no hayan cumplido con alguno de los criterios de inclusión expuestos anteriormente.
- **Criterios de eliminación:** Estudios que no mostraran homogeneidad entre los grupos de prueba y los de control, en los datos demográficos y clínicos iniciales principalmente en cuanto a los niveles iniciales de HbA_{1c}. Estudios que no presentaran datos demográficos iniciales para poder comparar entre grupos de prueba y controles. Estudios que no mostraran por lo menos datos de dispersión de las HbA_{1c} iniciales.

6.3.4. Conversión de los resultados de eficacia de continuos a dicotómicos (éxito o fracaso)

Los resultados de los niveles de HbA_{1c} iniciales y finales de estudios clínicos seleccionados fueron tabulados en el programa Excel. A partir de las HbA_{1c} finales, de sus respectivos valores de dispersión y del número de participantes de los grupos, se estimó el número de pacientes que alcanzaron éxito del tratamiento ($HbA_{1c} \leq 7\%$) en los grupos con placebo y experimentales asumiendo una distribución normal. En caso de que los datos de dispersión de las HbA_{1c} finales no hayan sido reportados, se consideraron igual que los iniciales.

6.3.5. Meta-análisis

Para cada alternativa terapéutica, los datos obtenidos a partir del análisis de eficacia anterior fueron sometidos a un meta-análisis utilizando el programa de computación RevMan Analyses en Review Manager 5.0.24[60]. Los resultados globales se calcularon basados en el modelo de efectos aleatorios. Y los resultados se expresaron como razón de momios (OR) con intervalos de

confianza del 95 %. La heterogeneidad se evaluó estadísticamente mediante la puntuación Z y la estadística de χ^2.

6.3.6. Conversión de razón de momios a probabilidad de éxito

Una vez realizado el meta-análisis, se procedió a convertir la eficacia de las alternativas terapéuticas en los términos dados por los meta-análisis realizados como razón de momios (OR) a probabilidad de éxito del tratamiento, para lo cual se usó la siguiente ecuación:

$$\text{Probabilidad de éxito} = \frac{OR}{OR+1}$$

6.3.7. Evaluación de la frecuencia de reacciones adversas asociadas a las alternativas terapéuticas

A partir de los estudios clínicos seleccionados y de revisiones sistemáticas se obtuvo la frecuencia de efectos adversos no serios (EANS) asociados a las alternativas terapéuticas.

6.4. ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD

Los resultados de probabilidad de eficacia, frecuencia de efectos adversos y costos anuales de las alternativas terapéuticas se modelaron utilizando el modelo de ciclos de Markov utilizando el programa computacional TreeAge® [61], para lo cual se siguieron los siguientes pasos:

6.4.1. Planteamiento de estados de salud (estados de Markov).
6.4.2. Determinación de transiciones entre los estados de salud
6.4.3. Diseño del modelo de Markov
6.4.4. Determinación de la extensión y número de ciclos
6.4.5. Estimación de las probabilidades de transición
6.4.6. Construcción del árbol de ciclos de Markov
6.4.7. Llenado y programación del árbol de ciclos de Markov
6.4.8. Cálculo de las relaciones costo efectividad
6.4.9. Análisis costo-efectividad incremental
6.4.10. Frecuencia de efectos adversos
6.4.11. Análisis de las probabilidades
6.4.12. Actualización de costos
6.4.13. Análisis de sensibilidad

7. RESULTADOS

7.1. DISEÑO DEL ÁRBOL DE DESICIONES

El IMSS actualmente incluye en su cuadro básico[62] el uso de 5 antidiabéticos orales pertenecientes a 4 distintas clases terapéuticas para el tratamiento de la DM2 (**Tabla 16**):

Tabla 16. Antidiabéticos orales en el IMSS[62]

Antidiabético oral	Clase Terapéutica	Presentación
Metformina (clorhidrato)	Biguanida	Envase con 30 tabs. de 850 mg
Glibenclamida	Sulfonilurea	Envase con 50 tabs. de 5 mg
Acarbosa	Inhibidor de la α-glucosidasa	Envase con 50 comp. de 50 mg
Pioglitazona (clorhidrato)	Tiazolidinadiona	Envase con 7 tabletas de 15 mg
Rosiglitazona (maleato)	Tiazolidinadiona	Envase con 14 tabletas de 4 mg

Conociendo las alternativas terapéuticas disponibles en el IMSS y a partir de la revisión de guías clínicas de tratamiento de la DM2 (**Tabla 17**), se determinó un horizonte temporal de 1 año para el estudio, con medio año para determinar éxito o fracaso de la monoterapia y medio año para evaluar terapias de rescate. Con todo esto, se diseñó el árbol de decisiones mostrado en la Figura 19. para el tratamiento de la DM2 con antidiabéticos orales después del fracaso de la modificación en el estilo de vida (dieta y ejercicio) en clínicas de atención primaria del IMSS durante un horizonte temporal de 1 año.

Tabla 17. Guías terapéuticas consultadas para el diseño del árbol de decisiones

Guía Terapéutica	Ref.
Guía clínica para el diagnóstico y el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 (IMSS, 2002)	63
Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. (SSA, 1999)	39
Consenso American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (2009)	35
Guideline for management in primary and secondary care (NICE, 2008)	36
Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2 (MSC, 2008)	37
Algoritmo de control glucémico para pacientes niños y adultos con DM2 según el Texas Diabetes Council. (2006)	38,46
Algoritmo de tratamiento farmacológico en pacientes con reciente diagnóstico de DM2 basado en la determinación de glucemia en ayuno y en el Indice de masa corporal (2004)	43

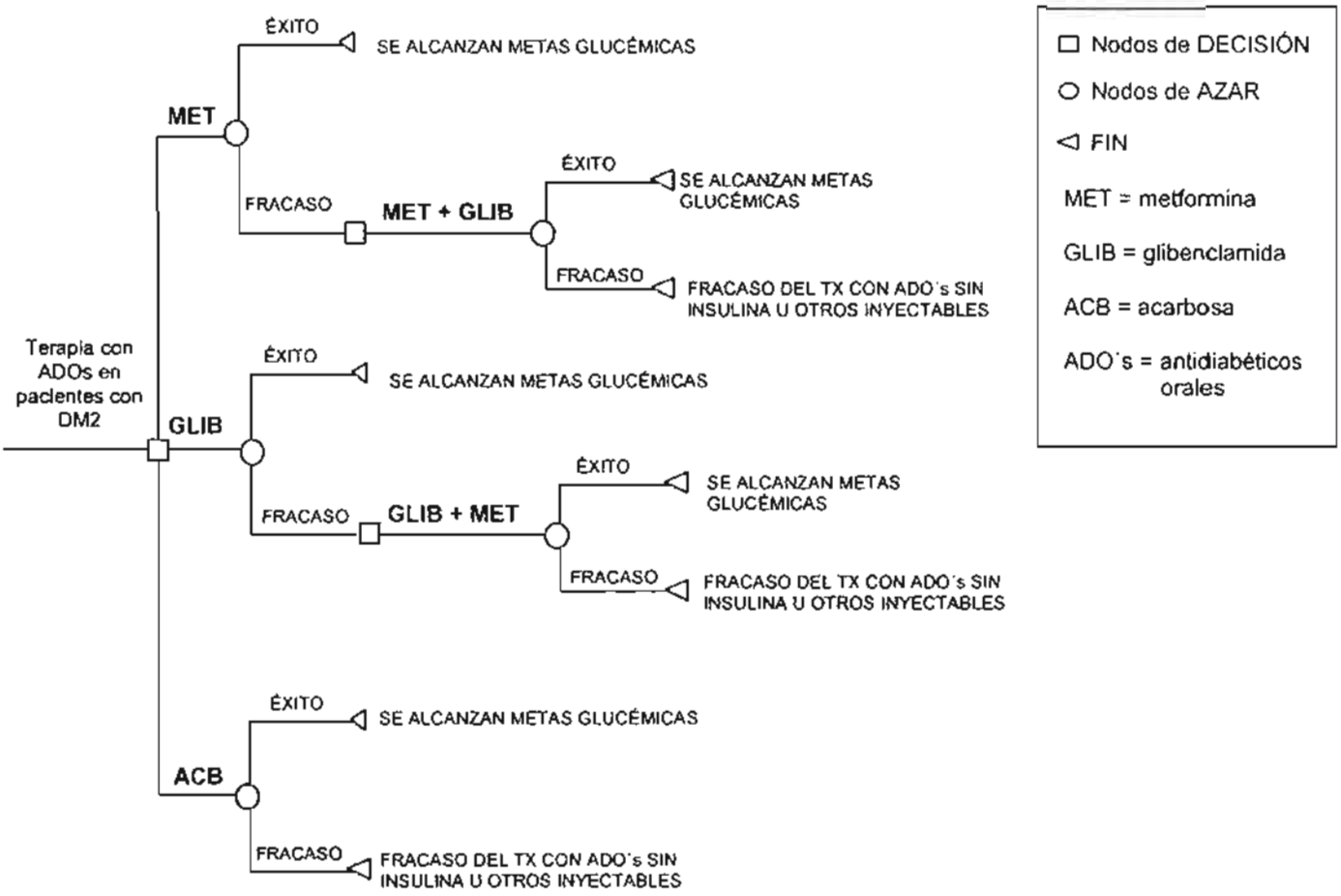


Figura 19. Árbol de decisiones de terapia con antidiabéticos orales para pacientes recién diagnosticados con DM2 no controlados con dieta y ejercicio y que no requieren tratamiento intensivo inicial (uso de insulina o sus análogos, otros inyectables o terapia dual temprana).

Cabe mencionar que en el árbol de decisiones planteado no se consideró a las tiazolidinadionas debido a su bajo uso en la práctica clínica en el tratamiento inicial de la DM2 y a que las guías clínicas consultadas no las recomiendan como primera elección. Como terapia de rescate se consideró la combinación de metfomina + glibenclamida por ser la terapia dual de primera elección (según las guías clínicas para el tratamiento de la DM2 consultadas) después del fracaso de la monoterapia. No se consideraron la combinación de metformina + acarbosa debido a su bajo uso y a que ambos fármacos generan reacciones adversas gastrointestinales por lo que no suele ser recomendada dicha combinación. Tampoco se consideró la combinación de glibenclamida + acarbosa debido a su bajo uso en la práctica.

7.2. EVALUACIÓN DE LOS COSTOS ASOCIADOS A LAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

7.2.1. Costos Médicos Directos

Para las alternativas terapéuticas seleccionadas, los costos médicos directos incluyen el costo por el tratamiento, el costo por las consultas médicas y el costo por pruebas de laboratorio. No se incluyó la evaluación de los costos asociados a las reacciones adversas.

Se investigaron las estimaciones del IMSS en cuanto a los costos por consulta médica en el 1er nivel de atención médica y por pruebas de laboratorio (**Tabla 18**), así como los costos de adquisición de los medicamentos (**Tabla 19**) durante el año 2009.

Tabla 18. Estimaciones de costos del IMSS (2009)

	Costo estimado 2009 ($)	Referencia
Consulta de Medicina Familiar 1er nivel de atención	517.00	DOF (64)
Prueba de laboratorio clínico	72.00	DOF (64)

A partir de los costos de adquisición de los medicamentos y conociendo el número de tabletas por envase, se calculó el costo de adquisición por tableta (**Tabla 19**).

Tabla 19. Costos de adquisición de las alternativas terapéuticas (2009)

Alternativa Terapéutica	Presentación	Costo de Adquisición en 2009 ($)	Costo por tableta calculado ($)	Ref
Metformina	Envase con 30 tabs. de 850 mg	3.93	0.1310	65
Glibenclamida	Envase con 50 tabs. de 5 mg	2.11	0.0422	65
Acarbosa	Envase con 50 comp. de 50 mg	12.70	0.4233	65

Para el cálculo de costos médicos directos totales anuales de las alternativas terapéuticas se asumió que se realizan 4 consultas y 4 pruebas de laboratorio anuales en las 3 alternativas terapéuticas seleccionadas y de igual manera en la terapia de rescate (**Tabla 20**).

Tabla 20. Cálculo de costos anuales por consulta médica y pruebas de laboratorio en el 2009

	Metformina	Glibenclamida	Acarbosa	Metformina / Glibenclamida
No. de consultas/año	4	4	4	4
No. de pbas de lab. /año	4	4	4	4
Costo por consulta médica ($)	517.00	517.00	517.00	517.00
Costo por prueba de laboratorio ($)	72.00	72.00	72.00	72.00
Costo anual por consultas médicas ($)	**2068.00**	**2068.00**	**2068.00**	**2068.00**
Costo anual por pruebas de laboratorio ($)	**288.00**	**288.00**	**288.00**	**288.00**

En la monoterapia con ADO's, las guías terapéuticas consultadas (**Tabla 17**) recomiendan la titulación de los fármacos hasta alcanzar dosis máximas tolerables para entonces poder determinar si el tratamiento fue eficaz o no. En caso de fracaso del tratamiento las guías terapéuticas recomiendan la terapia dual. La **Tabla 21** muestra las dosis diarias definidas (DDD) mínimas y máximas recomendadas de las alternativas terapéuticas a evaluar y el número de tabletas al día que podrían ingerirse en base a las presentaciones disponibles en el IMSS.

Tabla 21. DDD mínimas y máximas recomendadas de las alternativas terapéuticas seleccionadas[62]

Alternativa terapéutica	DDD Mínima		DDD máxima		Fuente
	mg/día	Tabs/día	mg/día	Tabs/día	
Metformina (Tabs de 850 mg)	850	1	2550	3	Cuadro básico IMSS[62]
Glibenclamida (Tabs de 5 mg)	2.5	½	20	4	Cuadro básico IMSS[62]
Acarbosa (Tabs de 50 mg)	150	3	300	6	Cuadro básico IMSS[62]

Para el cálculo de los costos por tratamiento anuales se utilizaron las DDD máximas de las alternativas terapéuticas. Para la terapia de rescate se utilizó la dosis máxima de metformina/ glibenclamida de 1700mg/15mg.

Tabla 22. Cálculo de costos por tratamiento en el 2009 con las alternativas terapéuticas

	Metformina (850 mg)	Glibenclamida (5mg)	Acarbosa (50 mg)	Metformina / Glibenclamida (850 mg / 5 mg)
DDD máx (mg)	2550	20	300	1700 / 15
No. de tabletas máxima / día	3	4	6	2 / 3
No. de tabletas máxima / mes (30 días)	90	120	180	60 / 90
No. de tabletas máxima / año (365 días)	1095	1460	2190	730 / 1095
Costo por tableta ($)	0.1310	0.0422	0.4233	0.1310 / 0.0422
Costo mensual del tratamiento ($)	**11.79**	**5.06**	**76.19**	7.86 + 3.79 = **11.66**
Costo anual por tratamiento ($)	**143.44**	**61.61**	**927.03**	95.63/ 46.21 = **141.84**

Para el cálculo de los costos médicos directos anuales de las alternativas terapéuticas, simplemente se sumaron los costos anuales por consultas médicas y pruebas de laboratorio reportados en la Tabla 20 y los costos por tratamiento reportados en la Tabla 22. Los resultados se muestran en la Tabla 23.

Tabla 23. Costos médicos directos anuales estimados (2009) de las alternativas terapéuticas

	Metformina	Glibenclamida	Acarbosa	Metformina / Glibenclamida
Costo médico directo total anual estimado ($)	**2499.44**	**2417.61**	**3283.03**	**2497.84**

7.2.2. Costos no médicos directos

Los gastos anuales promedio por transporte a la clínica, fueron calculados a través de la encuesta realizada a los pacientes durante los meses de octubre a diciembre del 2009. Para el cálculo de estos costos, se cuestionó cuánto gasta el paciente y sus acompañantes en cada visita a la clínica y este dato se multiplicó por 8 (4 consultas y 4 exámenes de laboratorio) para obtener el estimado anual. Los resultados de cada paciente se promediaron y este promedio se reporta en la Tabla 24.

Tabla 24. Costos promedio anuales por transporte a la clínica.

	Metformina (850 mg)	Glibenclamida (5mg)	Acarbosa (50 mg)	Metformina / Glibenclamida (850 mg /5 mg)
No. de pacientes entrevistados (n)	10	12	0	5
Costo anual promedio por transporte a la clínica ($)	**67.20**	**86.00**	-	**76.80**

No se reportaron valores para pacientes en monoterapia con acarbosa, debido a que no se encontró ninguno de estos pacientes durante el tiempo en que se aplicó el cuestionario en la UMF 10 del IMSS.

7.2.2. Costos Indirectos

Los costos indirectos asociados a las alternativas terapéuticas, como el costo por tiempo laboral perdido o días laborales perdidos se evaluaron a través del cuestionario estructurado aplicado a los pacientes. Ninguno de los pacientes entrevistados declaró haber perdido días laborales completos, y ninguno declaró asistir a la clínica con acompañantes, esto puede asumirse debido a que los pacientes entrevistados contaban con máximo 2 años desde el diagnóstico de DM2, por lo que no se encuentra muy avanzada la enfermedad.

Para el cálculo de los costos por horas laborales perdidas, si el paciente declaró haber perdido horas de trabajo a consecuencia de su enfermedad o de visita a la clínica, se le cuestionó sobre su salario en términos de no. de salarios mínimos. El salario mínimo se investigó en la página web del Sistema de Administración Tributaria (SAT) y se reportó en el año 2009 de $ 57.46. [66] Se asumió que el salario diario corresponde a 8 hrs, y a través de este supuesto se calculó el costo por las horas laborales perdidas de los pacientes a través de la siguiente ecuación:

$$\text{Costo por tiempo laboral perdido} = \frac{(8)(\text{Salario mínimo } 2009)}{\text{tiempo laboral perdido}} \times \text{No.de salarios mínimos percibidos}$$

Los resultados se muestran en la Tabla 25.

Tabla 25. Cálculo de costos indirectos anuales estimados

	Metformina	Glibenclamida	Acarbosa	Metformina / Glibenclamida
No. de pacientes entrevistados	10	12	0	5
No. de pacientes con acompañantes	0	0	-	0
Pacientes que declararon haber perdido días laborales	0	0	-	0
Pacientes que declaró haber perdido horas laborales	2	2	-	1
Horas laborales perdidas promedio / año	0.5	0.58	-	0.8
Costo por horas laborales perdidas promedio ($)/ año	**6.33**	**7.77**	**-**	**4.30**

7.2.3. Costos Totales anuales

Para el cálculo de costos totales anuales de las alternativas terapéuticas se utilizó la siguiente fórmula y utilizando los valores por los reportados en las tablas anteriores, se obtuvieron los resultados reportados en la Tabla 26.

$$C_{\text{total anual}} = C_{\text{médicos directos}} + C_{\text{no médicos directos}} + C_{\text{indirectos}}$$

Tabla 26. Cálculo del costo total anual estimado de las alternativas terapéuticas en el año 2009

	Metformina	Glibenclamida	Acarbosa	Metformina / Glibenclamida
Costo médico directo anual estimado ($)	2499.44	2417.61	3283.03	2497.84
Costo no médico directo anual estimado ($)	67.20	86.00	-	76.80
Costo indirecto anual estimado ($)	6.33	7.77	-	4.30
Costo total anual estimado ($)	**2572.97**	**2511.38**	**3283.03**	**2578.94**

Como puede observarse, los resultados de costos totales anuales estimados para las tres alternativas terapéuticas y para la terapia de rescate a través de la metodología realizada muestran ser muy cercanos. A pesar de que no se obtuvieron costos no médicos directos ni indirectos para la acarbosa, resultó tener el mayor costo anual, debido al mayor costo de adquisición del medicamento.

7.3. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

7.3.1. Eficacia de metformina

A través de la revisión sistemática realizada, y de la selección de articulos en base a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación expuestos en la metodología, se seleccionaron 4 artículos para evaluar la eficacia de metformina contra placebo (**Tabla 27**).

Tabla 27. Estudios clínicos metfomina vs placebo seleccionados para el meta-análisis[a]

Estudio	Diseño	Características de la población	Intervenciones medicamentosas
De Fronzo 1995 (Protocolo 1)[67]	Estudio aleatorizado, de 2 grupos paralelos, doble ciego, controlado por placebo. Duración 29 semanas. Total de sujetos: 289, enrolados a placebo: 146, y a metformina: 143.	Pacientes moderadamente obesos con DMNID[b] inadecuadamente controlada con dieta.	Grupo de metformina: Se tituló la dosis de metformina durante 5 semanas, 85 % de los pacientes alcanzó una dosis máxima de 2550 mg/dia.
Del Prato 2003[68]	Estudio multicéntrico, doble ciego, controlado por placebo, aleatorizado, de 3 grupos paralelos Duración: 6 meses Total de sujetos: 722, placebo (144),benfluorex (294) y metformina (284).	Pacientes diagnosticados con DM2. Se seleccionó a pacientes con concentración de glucosa plasmática en ayunas entre 7.8 y 13.9 mmol / L y(o) HbA_{1c} entre 7.5% y 10%.	Grupo de metformina: La dosis fue titulada durante 5 semanas para alcanzar dosis de 850 a máximo 2550 mg/día
Garber 2002[69]	Estudio multicéntrico, de 5 grupos paralelos, controlado por placebo y aleatorizado. Duración: 24 semanas Total de sujetos: 806. Grupos paralelos: placebo (161), metformina (159), glibenclamida (160), y metformina/glibenclamida (158, 162)	Pacientes diagnosticados con DM2 (duración promedio 3 años) con falla con tratamiento con dieta y ejercicio.	Grupo de metformina: La dosis fue titulada por 8 semanas de 500 a máximo 2000 mg/dia.
Horton 2000[70]	Estudio aleatorizado, doble ciego controlado por placebo. Duración: 24 semanas. Total de sujetos: 701 Grupos paralelos: metformina (178), nateglinida (179), nateglinida + metfomina (172), placebo (172).	Pacientes diagnosticados con DM2, con niveles de HbA_{1c} entre 6.8% y 11%.	Grupo de metformina: 1500 mg/dia en 3 tomas.

a En el Anexo 1 se muestra más a detalle las características de la población de los grupos.
b DMNID= Diabetes mellitus no insulino dependiente (denominación anterior de la DM2)

En la Tabla 28 se muestra los valores de HbA_{1c} iniciales y finales reportados en los estudios clínicos seleccionados así como sus respectivas desviaciones estándar (DE). Considerando que los valores de HbA_{1c} finales se ajustan a una distribución normal, se utilizó el programa Excel® para calcular el área

(probabilidad) de éxito del tratamiento ($HbA_{1c} \leq 7$ %), entonces el área calculada (probabilidad de éxito) se multiplicó por el número de sujetos enrolados en el estudio para estimar el número de sujetos (n) que alcanzó éxito del tratamiento, los resultados se muestran en la Tabla 28.

Tabla 28. Cálculo del número de éxitos de tratamiento

	METFORMINA							PLACEBO						
	N	HbA_{1c} inicial		HbA_{1c} final		Éxito $HbA_{1c} \leq 7$ %		N	HbA_{1c} inicial		HbA_{1c} final		Éxito $HbA_{1c} \leq 7$ %	
		media	± DE	media	± DE	Prob	n		media	± DE	Media	± DE	Prob	n
DeFronzo 1995[a]	143	8.40	1.19	7.00	1.19	0.5000	**72**	146	8.20	2.41	8.60	2.41	0.2534	**37**
Del Prato 2003[b]	284	7.79	1.61	6.77	1.34	0.5681	**161**	127	7.43	1.48	7.91	1.86	0.3123	**40**
Garber 2002[c]	161	8.26	1.08	7.23	1.08	0.4157	**67**	161	8.21	1.00	8.00	1.00	0.1587	**26**
Horton 2000[c]	178	8.40	1.20	7.60	1.20	0.3085	**55**	172	8.30	1.10	8.80	1.10	0.0509	**9**

DE = desviación estándar, N=número total de pacientes tratados, n = número de pacientes estimado que alcanzaron éxito en el tratamiento ($HbA_{1c} \leq 7$ %)
a Todos los valores de dispersión fueron reportados en el estudio como EE, por lo que se pasaron a DE
b Todos los valores de dispersión fueron reportados en el estudio como DE
c Los valores de dispersión de HbA_{1c} final se consideraron iguales a los iniciales

Los resultados obtenidos en la Tabla 28 se sometieron a meta-análisis en el programa Revman® versión 5.0[60] utilizando como tipo de datos dicotómicos, como método estadístico "Mantel-Haenszel" y 95 % de confianza, con modelo de análisis "efectos aleatorios", para obtener como medida de efecto la razón de momios (OR, por sus siglas inglesas) con intervalos de confianza del 95 %. El meta-análisis obtenido se muestra en la Figura 20.

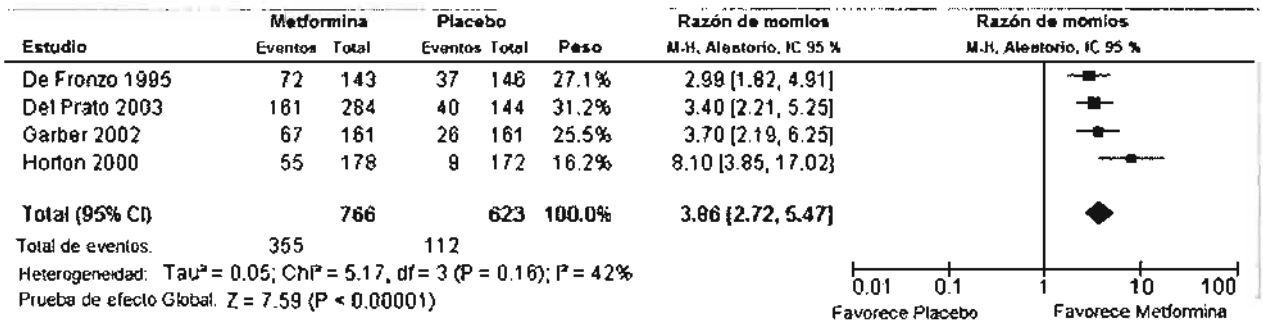


Figura 20. Meta-análisis de los estudios seleccionados para la eficacia de metformina

A partir de la razón de momios (OR) total hallada del meta-análisis, se procedió a calcular la probabilidad de éxito del tratamiento con metformina:

$$\text{Probabilidad de éxito} = \frac{OR}{OR+1} = \frac{3.86}{3.86+1} = 0.7942$$

7.3.2. Eficacia de glibenclamida

A través de la revisión sistemática realizada, y de la selección de artículos en base a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación expuestos en la metodología se seleccionaron 2 artículos para evaluar la eficacia de glibenclamida contra placebo (**Tabla 29**).

Tabla 29. Estudios clínicos glibenclamida vs placebo seleccionados para el meta-análisis[a]

Estudio	Diseño	Características de la población	Intervenciones medicamentosas
Fisher 2003[71]	Estudio doble ciego, controlado por placebo de 3 brazos, aleatorizado. Duración: 16 semanas. Total de sujetos: 77, acarbosa (25), glibenclamida (27), placebo (25)	Pacientes diagnosticados con DM2. La terapia con antidiabéticos orales fue discontinuada al menos 4 semanas antes de iniciar el estudio.	Acarbosa: 100 mg tres veces al día Glibenclamida: 1 mg tres veces al día
Garber 2002[69]	Multicéntrico, de 5 grupos paralelos, controlado por placebo y aleatorizado. Duración: 24 semanas Total de sujetos: 806, Grupos paralelos: placebo (161), metformina (159), glibenclamida (160), y metformina/glibenclamida (158, 162)	Pacientes diagnosticados con DM2 (duración promedio 3 años) con falla del tratamiento con dieta y ejercicio.	Grupo de metformina: La dosis fue titulada por 8 semanas de 500 a 2000 mg/día. Grupo de glibenclamida: La dosis fue titulada por 8 semanas de 2.5 mg a 10 mg/día.

a En el Anexo 1 se muestra más a detalle las características de la población de los grupos.

Se utilizó la misma metodología que la explicada para eficacia de metformina para obtener el número de pacientes (n) que alcanzó éxito de tratamiento ($HbA_{1c} \leq 7$ %) en los estudios clínicos seleccionados (**Tabla 30**) y para la obtención del meta-análisis a partir de estos datos (**Figura 21**).

Tabla 30. Cálculo del número de éxitos de tratamiento

	GLIBENCLAMIDA							PLACEBO						
	N	HbA_{1c} inicial		HbA_{1c} final		Éxito $HbA_{1c} \leq 7$ %		N	HbA_{1c} inicial		HbA_{1c} final		Éxito $HbA_{1c} \leq 7$ %	
		media	± DE	media	± DE	Prob	N		media	± DE	Media	± DE	Prob	n
Fisher 2003[a]	27	8.30	0.88	7.00	1.03	0.5000	**14**	25	8.30	1.20	9.00	1.40	0.0766	**2**
Garber 2002[b]	161	8.21	1.09	6.97	1.09	0.5110	**82**	161	8.21	1.00	8.00	1.00	0.1587	**26**

DE = desviación estándar, N=número total de pacientes tratados, n = número de pacientes estimado que alcanzaron éxito en el tratamiento ($HbA_{1c} \leq 7$ %)
a Valores de dispersión deportados como EE, por lo que se convirtieron a DE
b Valores de dispersión de HbA1c inicial fue reportados en el estudio como DE, la dispersión de la HbA_{1c} final no fue reportada, por lo que se consideró igual a la inicial.

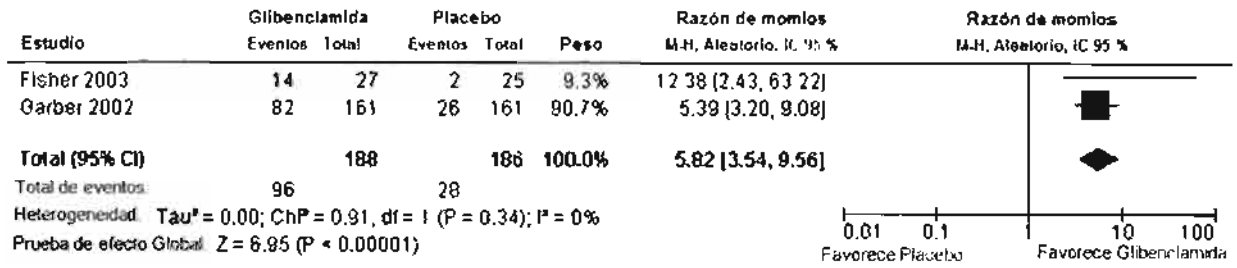


Figura 21. Meta-análisis de los estudios seleccionados para la eficacia de glibenclamida

A partir de la razón de momios total hallada del meta-análisis, se procedió a calcular la probabilidad de éxito del tratamiento con glibenclamida:

$$\text{Probabilidad de éxito} = \frac{OR}{OR+1} = \frac{5.82}{5.82+1} = 0.8534$$

7.3.3. Eficacia de acarbosa

A través de la revisión sistemática realizada, y de la selección de artículos en base a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación expuestos en la metodología se seleccionaron 2 artículos para evaluar la eficacia de acarbosa contra placebo (**Tabla 31**).

Tabla 31. Estudios clínicos acarbosa vs placebo seleccionados para el meta-análisis[a]

Estudio	Diseño	Características de la población	Intervenciones medicamentosas
Fisher 2003[71]	Estudio doble ciego, controlado por placebo de 3 brazos, aleatorizado. Duración: 16 semanas. Total de sujetos: 77, acarbosa (25), glibenclamida (27), placebo (25)	Pacientes diagnosticados con DM2. La terapia con antidiabéticos orales fue discontinuada al menos 4 semanas antes de iniciar el estudio.	Acarbosa: 100 mg tres veces al día Glibenclamida: 1 mg tres veces al día
Chan 1998[72]	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, Duración: 24 semanas Total de sujetos: 126, acarbosa(63), placebo (63)	Pacientes asiáticos de origen multiétnico diagnosticados con DM2 y en quienes fallo la terapia dietética. IMC<35 kg/m^2, y HbA_{1c} de 7–10%	Acarbosa: 100 mg tres veces al día titulada durante 4 semanas.

a En el Anexo 1 se muestra más a detalle las características de la población de los grupos.

Se utilizó la misma metodología que la explicada para eficacia de metformina para obtener el número de pacientes (n) que alcanzó éxito de tratamiento ($HbA_{1c} \leq 7$ %) en los estudios clínicos seleccionados (**Tabla 32**) y para la obtención del meta-análisis a partir de estos datos (**Figura 22**).

Tabla 32. Cálculo del número de éxitos de tratamiento

	ACARBOSA							PLACEBO						
	N	HbA_{1c} inicial		HbA_{1c} final		Éxito $HbA_{1c} \leq 7$ %		N	HbA_{1c} inicial		HbA_{1c} final		Éxito $HbA_{1c} \leq 7$ %	
		media	± DE	media	± DE	Prob	N		media	± DE	Media	± DE	Prob	n
Fisher 2003[a]	27	8.30	0.88	7.00	1.03	0.5000	14	25	8.30	1.20	9.00	1.40	0.0766	2
Chan 1998[b]	63	8.2	1	7.5	1	0.3085	19	63	8.6	1.1	8.33	1.1	0.1133	7

DE = desviación estándar, N=número total de pacientes tratados, n = número de pacientes estimado que alcanzaron éxito en el tratamiento ($HbA_{1c} \leq 7$ %)
a Valores de dispersión deportados como EE, por lo que se convirtieron a DE
b El valor de dispersión de HbA_{1c} inicial fue reportado como DE, la dispersión de la HbA_{1c} final no fue reportada, por lo que se consideró igual a la inicial.

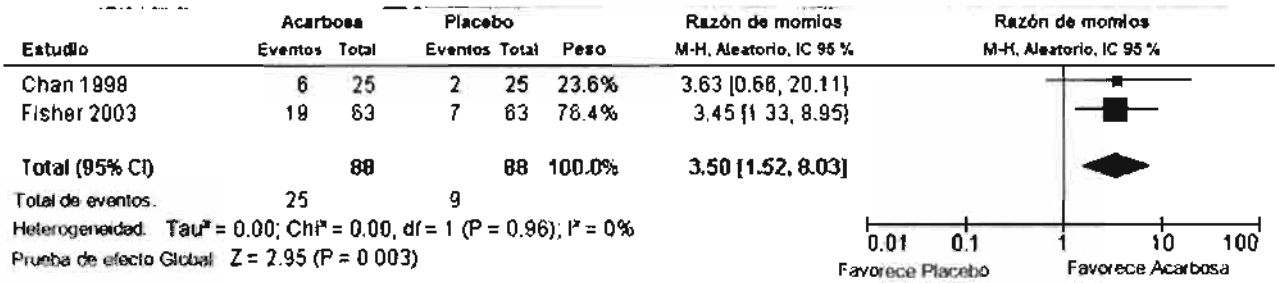


Figura 22. Meta-análisis de los estudios seleccionados para la eficacia de acarbosa

A partir de la razón de momios total hallada del meta-análisis, se procedió a calcular la probabilidad de éxito del tratamiento con acarbosa:

$$\text{Probabilidad de éxito} = \frac{OR}{OR+1} = \frac{3.50}{3.50+1} = 0.7777$$

7.3.4. Eficacia de metformina + glibenclamida

A través de la revisión sistemática realizada, y de la selección de artículos en base a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación expuestos en la metodología se seleccionó 1 artículo para evaluar la eficacia de la adición de glibenclamida a la terapia con metfomina después del fracaso de la monoterapia con esta última. (**Tabla 33**).

Tabla 33. Estudios clínicos de metformina + glibenclamida seleccionados para el meta-análisis[a]

Estudio	Diseño	Características de la población	Intervenciones medicamentosas
Marre 2002[73]	Estudio multicéntrico, doble ciego, de 4 grupos paralelos, aleatorizado. Duración: 16 semanas. Total de sujetos: 411, metformina 500 mg (104), glibenclamida 5mg (103), met+glib 500/2.5 (101), y met+glib 500/5.0 (103).	Pacientes diagnosticados con DM2. Los pacientes fueron elegibles para el estudio si la GPA ≥ 126 mg/dL a pesar de el tratamiento con metformina además de dieta y ejercicio por 2 meses. IMC <40 kg/m^2.	Titulación por 1 mes a: Metformina: 500-2000 mg/día Glibenclamida: 5-20 mg/día Met+glib 500/2.5 mg: 500/2.5 – 2000/10 mg/día Met+glib 500/5.0 mg: 500/5.0 – 2000/20 mg/día

a En el Anexo 1 se muestra más a detalle las características de la población de los grupos.
GPA = glucosa plasmática en ayuno

Se utilizó la misma metodología que la explicada para eficacia de metformina para obtener el número de pacientes (n) que alcanzó éxito de tratamiento ($HbA_{1c} \leq 7$ %) en el estudio clínico seleccionado (**Tabla 34**) y para la obtención del meta-análisis a partir de estos datos (**Figura 23**).

Tabla 34. Cálculo del número de éxitos de tratamiento

	METFORMINA + GLIBENCLAMIDA							METFORMINA						
	N	HbA_{1c} Inicial		HbA_{1c} Final		Éxito $HbA_{1c} \leq 7$ %		N	HbA_{1c} Inicial		HbA_{1c} final		Éxito $HbA_{1c} \leq 7$ %	
		Media	± DE	media	± DE	Prob	N		media	± DE	Media	± DE	Prob	n
Marre 2002[a]	27	8.30	0.88	7.00	1.03	0.5000	**14**	25	8.30	1.20	9.00	1.40	0.0766	**2**

DE = desviación estándar, N=número total de pacientes tratados, n = número de pacientes estimado que alcanzaron éxito en el tratamiento ($HbA_{1c} \leq 7$ %)
a Valores de dispersión deportados como EE, por lo que se convirtieron a DE

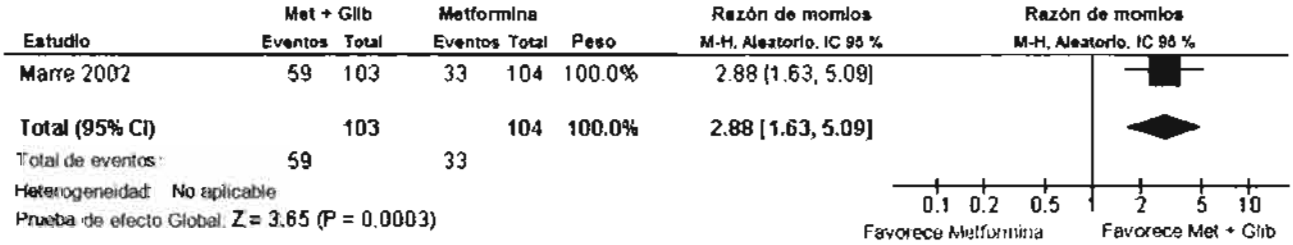


Figura 23. Meta-análisis de los estudios seleccionados para la eficacia de metformina + glibenclamida

A partir de la razón de momios total hallada del meta-análisis, se procedió a calcular la probabilidad de éxito del tratamiento de metformina + glibenclamida después del fracaso de la monoterapia con metformina:

$$\text{Probabilidad de éxito} = \frac{OR}{OR+1} = \frac{2.88}{2.88+1} = 0.7422$$

7.3.5. Eficacia de glibenclamida + metformina

Este análisis se consideró diferente que el anterior, ya que en este se buscaron en la revisión sistemática estudios con pacientes en quienes hubiera fallado la terapia con glibenclamida, y se halla adicionado metfomina a la terapia. Después de la revisión sistemática y selección realizada, se seleccionaron 2 artículos (**Tabla 35**).

Tabla 35. Estudios clínicos de glibenclamida+metformina seleccionados para el meta-análisis[a]

Estudio	Diseño	Características de la población	Intervenciones medicamentosas
Blonde 2002[74]	Estudio multicéntrico, doble ciego, de 4 grupos paralelos, aleatorizado. Duración: 16 semanas. Total de sujetos: 717, metformina 500 mg (153), glibenclamida 5mg (164), met+glib 500/2.5 (160), y met+glib 500/5.0 (162).	Pacientes diagnosticados con DM2 en quienes falló el tratamiento con dieta, ejercicio y terapia con una sulfonilurea a mínimo la mitad de la dosis máxima recomendada. $HbA_{1c} \geq 7.4$ %, GPA ≥ 126 mg/dL, IMC ≤ 40 Kg/m^2.	Metformina: 500-2000 mg/día Glibenclamida: 20 mg/día Met+glib 500/2.5 mg: 500/2.5 – 2000/10 mg/día Met+glib 500/5.0 mg: 500/5.0 – 2000/20 mg/día
De Fronzo 1995 (Protocolo 2)[67]	Estudio aleatorizado, de 3 grupos paralelos, doble ciego, controlado. Duración: 29 semanas Total de Sujetos: 788: metfomina (210), glibenclamida (209), glib + met (213)	Pacientes diagnosticados con DMNID, en quienes falló el tratamiento con al menos 4 semanas con dieta+ glibenclamida 20 mg/día.	Glibenclamida: 20 mg/día Glib+Met: En dos semanas se titulo la dosis de glibenclamida hasta un máximo de 20 mg/día y después de 2 semanas más se tituló durante 5 semanas la dosis de metformina hasta un máximo de 2500 mg/día.

a En el Anexo 1 se muestra más a detalle las características de la población de los grupos.
GPA=glucosa plasmática en ayuno
DMNID = Diabetes mellitus no insulino dependiente (denominación anterior de la DM2)

Se utilizó la misma metodología que la explicada para eficacia de metformina para obtener el número de pacientes (n) que alcanzó éxito de tratamiento ($HbA_{1c} \leq 7$ %) en los estudios clínicos seleccionados (**Tabla 36**) y para la obtención del meta-análisis a partir de estos datos (**Figura 24**).

Tabla 36. Cálculo del número de éxitos de tratamiento

	GLIBENCLAMIDA + METFORMINA							GLIBENCLAMIDA						
	N	HbA_{1c} inicial		HbA_{1c} final		Éxito $HbA_{1c} \leq 7$ %		N	HbA_{1c} Inicial		HbA_{1c} Final		Éxito $HbA_{1c} \leq 7$ %	
		Media	± DE	media	± DE	Prob	N		Media	± DE	media	± DE	Prob	n
Blonde 2002[a]	137	9.42	1.24	7.82	1.24	0.2542	35	132	9.64	1.44	9.40	1.44	0.0478	6
De Fronzo 1995[b]	213	8.8	1.46	7.1	1.46	0.4727	101	209	8.5	1.44	8.7	1.44	0.1189	25

DE = desviación estándar, N=número total de pacientes tratados, n = número de pacientes estimado que alcanzaron éxito en el tratamiento ($HbA_{1c} \leq 7$ %)
a No reportó los valores de dispersión finales, por lo que fueron considerados igual que los iniciales
b Valores de dispersión deportados como EE, por lo que se convirtieron a DE

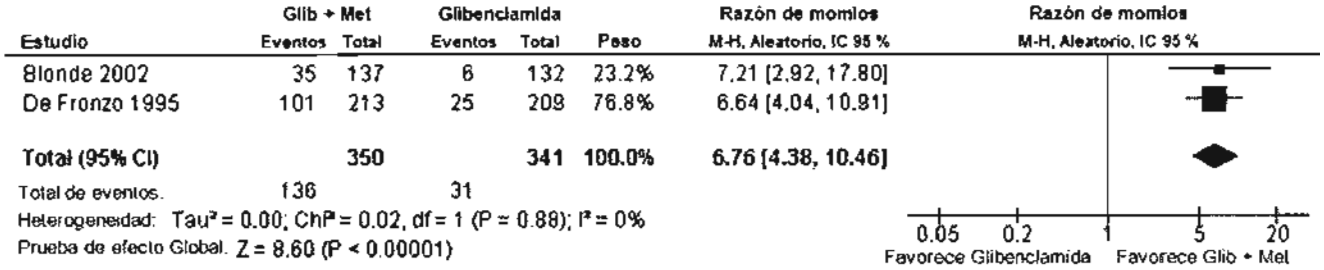


Figura 24. Meta-análisis de los estudios seleccionados para la eficacia de glibenclamida + metformina

A partir de la razón de momios total hallada del meta-análisis, se procedió a calcular la probabilidad de éxito del tratamiento de metformina + glibenclamida después del fracaso de la monoterapia con glibenclamida:

$$\text{Probabilidad de éxito} = \frac{OR}{OR+1} = \frac{6.76}{6.76+1} = 0.8711$$

7.4. FRECUENCIA DE LAS EFECTOS ADVERSOS NO SERIOS ASOCIADOS A LAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Se utilizó la información respecto a efectos adversos no serios (EANS) asociados a las alternativas terapéuticas. Las frecuencias de los EANS totales asociados a las alternativas terapéuticas se obtuvieron a partir de revisiones Cochrane en caso de que hubiera, o de los resultados reportados en los estudios clínicos utilizados para la investigación de eficacia.

Tabla 37. Frecuencia de efectos adversos no serios (EANS)

Alternativa terapéutica	Efectos adversos no serios (EANS)	Frecuencia	Referencia
Metformina	• Gastrointestinales	**53.9 %**	Rev. Sistemática Cochrane 2008[75]
Glibenclamida	• Hipoglucemia	34/160 44/103 = 78/263 **= 27.6 %**	Garber 2002[69] Marre 2002[73]
Acarbosa	• Gastrointestinales	**77.6 %**	Rev Sistemática Cochrane 2008[76]
Met + Glib	• Gastrointestinales • Hipoglucemia	54/103 **= 52.4 %**	Marre 2002[73]

7.6. ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD A TRAVÉS DEL MODELO DE MARKOV

7.6.1. Planteamiento de estados de salud (estados de Markov):

Se definieron dos estados de salud en los que se puede encontrar el paciente durante el tratamiento con antidiabéticos orales:

Estado de salud 1: Paciente fuera de control glucémico. Este será definido por **HbA_{1c} > 7 %**. Este es el estado de salud en el que se encuentran los pacientes antes del inicio de la terapia farmacológica con ADOs, o bien después del fracaso de la misma.

Estado de salud 2: Paciente en control glucémico. Este será definido por **HbA_{1c} < 7 %**. Este es el estado de salud en el que pueden encontrarse los pacientes en caso del éxito de la terapia farmacológica con ADOs.

Cabe mencionar, que dado el corto horizonte temporal de estudio (1año), y que además se tiene planteado que el estado de salud inicial está constituido por pacientes con reciente diagnóstico de DM2, no se consideró a la muerte como un estado más de salud, por ser baja su probabilidad durante el primer año después del diagnóstico.

7.6.2. Determinación de transiciones entre los estados de salud:

Una vez planteados los estados de salud, se planteó que en el horizonte temporal planteado (1 año), es posible el paso del Estado 1 al 2, pero se considera muy poco probable el regreso del Estado 2 al 1, ya que una vez que el paciente ha alcanzado niveles glucémicos de HbA1c ≤ 7 % es porque ha superado las reacciones adversas del medicamento, por lo que posterior a alcanzar este estado de salud, sería muy poco probable que saliera de control glucémico dentro del horizonte temporal planteado, quizás podría deberse a incumplimiento del tratamiento posterior, pero no se evaluó en este estudio. Se consideran así mismo, las transiciones que emergen de ambos estados y regresan a los mismos.

7.6.3. Esquematización del diagrama de Markov

Ya planteados los estados de salud y sus transiciones, el diagrama de burbujas de Markov diseñado se muestra en la Figura 25.

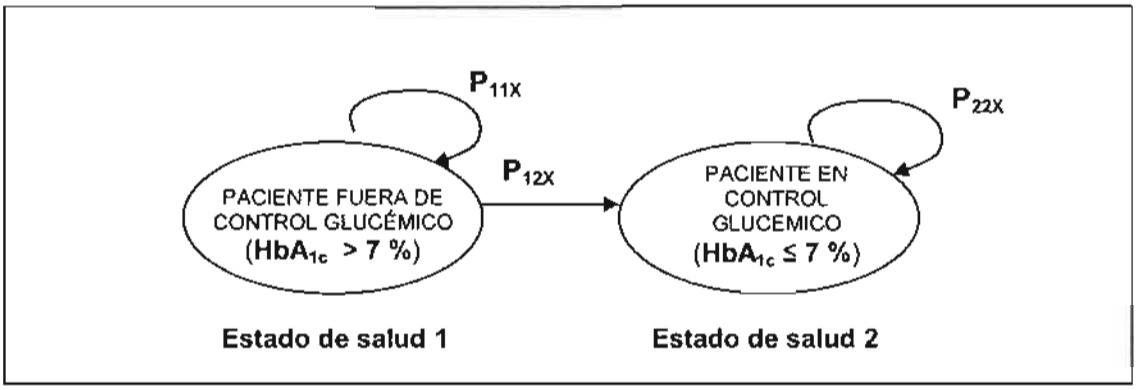


Figura 25. Diagrama de burbujas de Markov diseñado para la población objetivo del estudio

En el diagrama mostrado, la letra P representa:

P_{12x} = probabilidad de éxito del tratamiento durante el ciclo x

P_{11x} = probabilidad de fracaso del tratamiento durante el ciclo x

P_{22x} = probabilidad de mantenimiento en el estado 2 durante el ciclo x

Como puede observarse, dada la ausencia del "estado de salud" muerte y a que no se consideró la transición de regreso del estado de salud 2 al 1, el estado de salud 2 se convierte en el estado de absorción (aquél del que no se puede salir una vez que se llega) en el modelo diseñado, por lo tanto, P_{22x}=1.0.

7.6.4. Determinación de la extensión y número de ciclos

Se planteó el análisis a través de 12 ciclos de duración 1 mes cada uno para cubrir el horizonte temporal planteado de 1 año. Durante los primeros 6 meses se planteó la evaluación de las alternativas terapéuticas como monoterapia, mientras que en los siguientes 6 meses se planteó el uso de la terapia de rescate (terapia dual combinada) en caso de fracaso de la monoterapia.

7.6.5. Estimación de las probabilidades de transición

Los datos de probabilidad de éxito de tratamiento obtenidos de los meta-análisis realizados representan la probabilidad de éxito del tratamiento después de un periodo promedio de 6 meses (duración de los estudios). Dado que la extensión de los ciclos planteada es de 1 mes y suponiendo un comportamiento exponencial, se utilizó la ecuación siguiente para calcular la probabilidad de éxito del tratamiento en cada ciclo mensual (ciclos 0 al 5) con fines de que al final de los mismos, se obtuviera la probabilidad o eficacia obtenida de los meta-análisis.[77]

$$P_{12} = 1 - \frac{1}{e^{rt}}$$

Donde
P_{12} = probabilidad de éxito (estado 1 al 2) del tratamiento al tiempo t
r = riesgo por unidad de tiempo
t = tiempo

Primero se calculó el riesgo r despejándolo de la ecuación anterior al tiempo t = 6 meses y con P_{12} = probabilidad de éxito obtenida de los meta-análisis. Posteriormente con el valor de r obtenido se calculó la P_{12} después de t=1mes de cada alternativa terapéutica y la terapia de rescate. Los resultados se muestran en la Tabla 38.

Tabla 38. Probabilidades de transición de las alternativas terapéuticas

	P de éxito obtenida de los meta-análisis	P de éxito mensual calculada
Metformina	0.7942	0.2315
Glibenclamida	0.8534	0.2582
Acarbosa	0.7777	0.2217
Metformina + Glibenclamida	0.7422	0.2022
Glibenclamida + Metformina	0.8711	0.2893

7.6.6. Construcción del árbol de ciclos de Markov en el programa Tree Age®

En base al árbol de decisiones diseñado (**Figura 19**) y en diagrama de burbujas de Markov planteado (**Figura 25**), se construyó en el programa Tree Age® Pro Suite 2009[61] el árbol de ciclos de Markov que se muestra en la Figura 26.

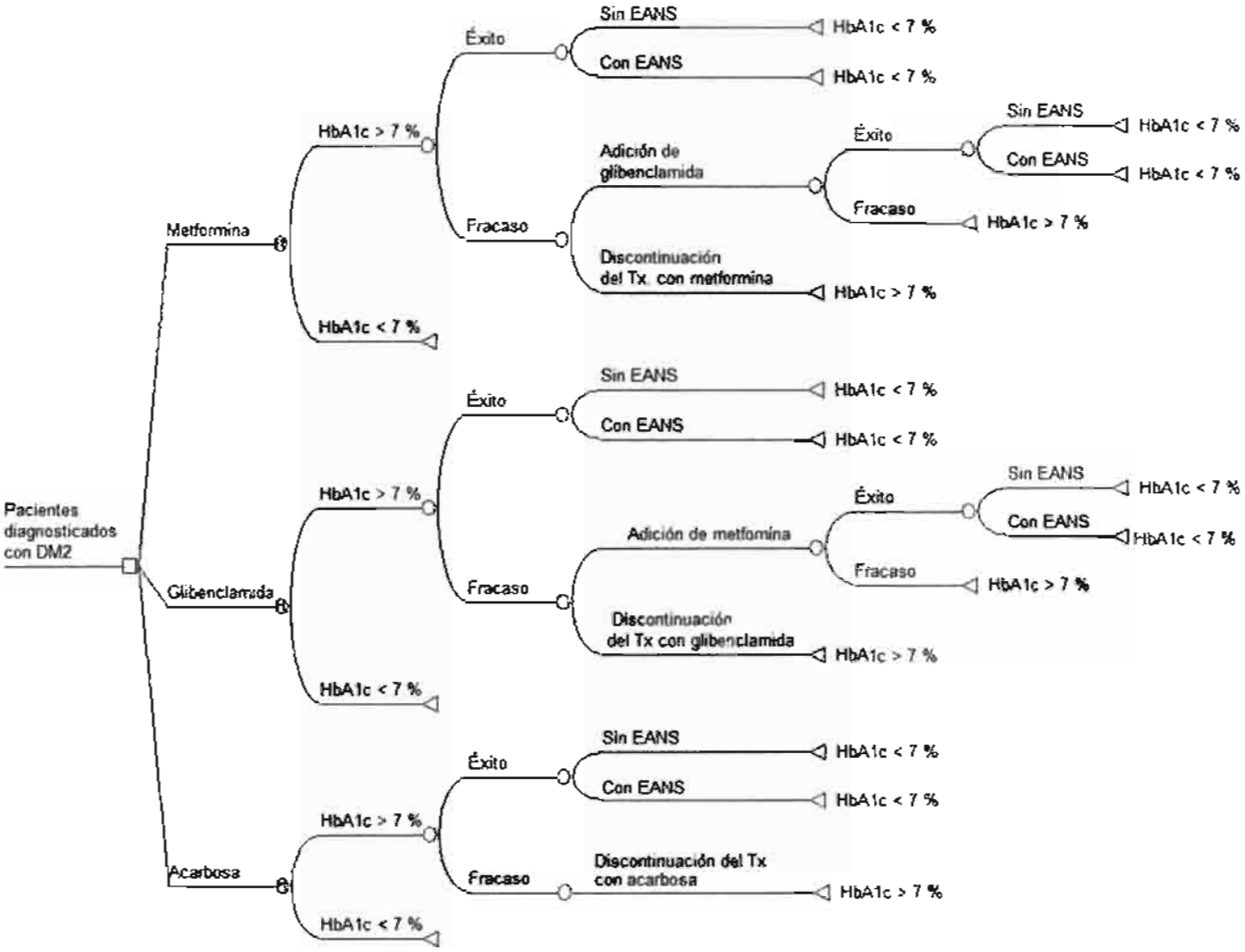


Figura 26. Árbol de ciclos de Markov construido.

7.6.7. Llenado y programación del árbol de ciclos

El árbol de ciclos de Markov construido fue llenado con las probabilidades de transición calculadas (**Tabla 38**) y con las probabilidades de efectos adversos no serios (**Tabla 37**), así como con los costos mensuales de las alternativas terapéuticas calculados a partir de los costos anuales (**Tabla 26**).

Se introdujeron en el árbol de ciclos de Markov construido las recompensas ("rewards") por el estadio de un individuo durante un ciclo (=1 mes) en determinado estado de salud ("HbA_{1c} > 7" o "HbA1c < 7"). Se asignó una recompensa igual al costo mensual del tratamiento ya sea si el individuo permanece en el estado de salud 1 o 2 durante cualquier ciclo, y por otra parte, se asignó una recompensa de 1/12 años (0.0833 años) de calidad de vida únicamente en caso de que el individuo permaneciera durante un ciclo en el estado de salud 2 (HbA1c < 7 %).

7.6.8. Cálculo de relaciones costo-efectividad

Una vez llenado el árbol de ciclos, se procedió a realizar el análisis. El análisis realizado por el programa arrojó los resultados de costos anuales y años de vida ajustados por calidad (QALYS, por sus siglas en inglés) de cada una de las alternativas terapéuticas. Estos resultados se muestran en la Figura 27 (dentro de rectángulos al lado de los nodos de Markov de cada una de las alternativas terapéuticas), en la Tabla 39 y gráficamente en las Figuras 28 y 29. En la Figura 27 se muestra que la alternativa terapéutica que resultó más costo-efectiva, es la terapia con glibenclamida, por ser la rama que emerge del nodo de decisión (□) que no se encuentra atravesada por dos líneas (//).

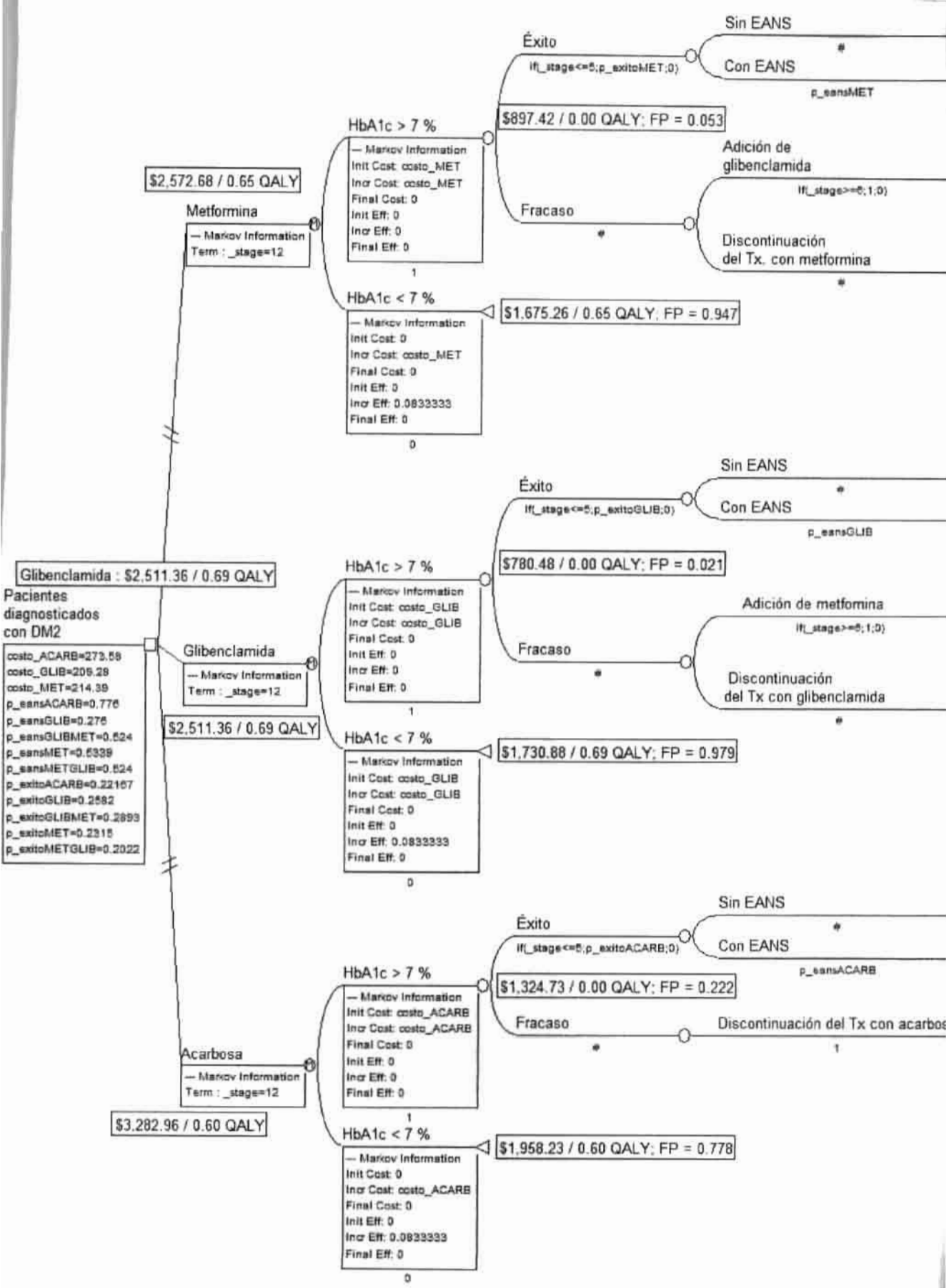
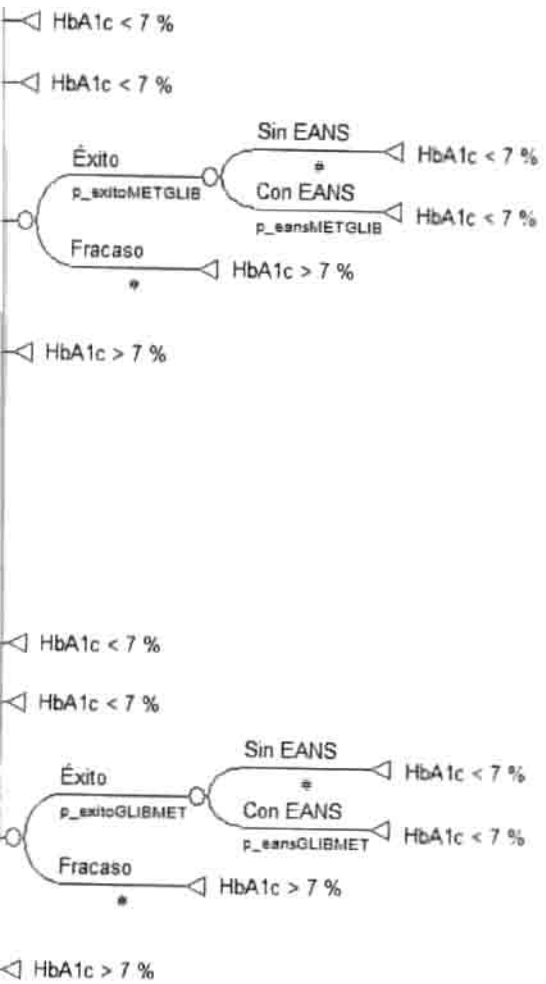


Figura 27. Análisis realizado en el árbol de ciclos de Markov



HbA1c < 7 %

HbA1c < 7 %

HbA1c > 7 %

7.6.10. Frecuencia de efectos adversos no serios (EANS)

Se realizó una simulación considerando una cohorte hipotética de 10, 000 pacientes. Al término del horizonte temporal de 1 año y de los pacientes que alcanzaron éxito de tratamiento ($HbA_{1c} \leq 7\%$), en la Tabla 40 se muestra el porcentaje de pacientes que presentó efectos adversos no serios para cada alternativa terapéutica.

Tabla 40. % de pacientes con EANS de la simulación

Alternativa Terapéutica	% de pacientes que alcanzaron éxito ($HbA_{1c} \leq 7\%$)	% de pacientes que presentaron EANS.
Metformina	94.7	53.6
Glibenclamida	97.8	31.3
Acarbosa	77.7	77.6

Como puede observarse los resultaros fueron los mismos que los hallados en los estudios clínicos a excepción del tratamiento con glibenclamida, donde la adición de metformina elevó la frecuencia final de EANS.

7.6.11. Análisis de probabilidades

Se realizó una simulación considerando una cohorte hipotética de 10, 000 pacientes. Las representaciones gráficas de la simulación de cohortes en el proceso de Markov de las alternativas terapéuticas, se muestran en las Figuras **30-32**. Como puede observarse en los gráficos, al término de la monoterapia, durante 6 meses, la probabilidades de éxito son iguales a las halladas a partir de los meta-análisis realizados. Las probabilidades mostradas en el ciclo 12 representan las probabilidades de éxito total de la terapia (monoterapia + terapia dual) al fin de los 12 ciclos. Para el caso de la acarbosa (**Figura 32**), al fin de 6 ciclos, la probabilidad de éxito no cambia debido a que no se consideró ninguna terapia dual de rescate.

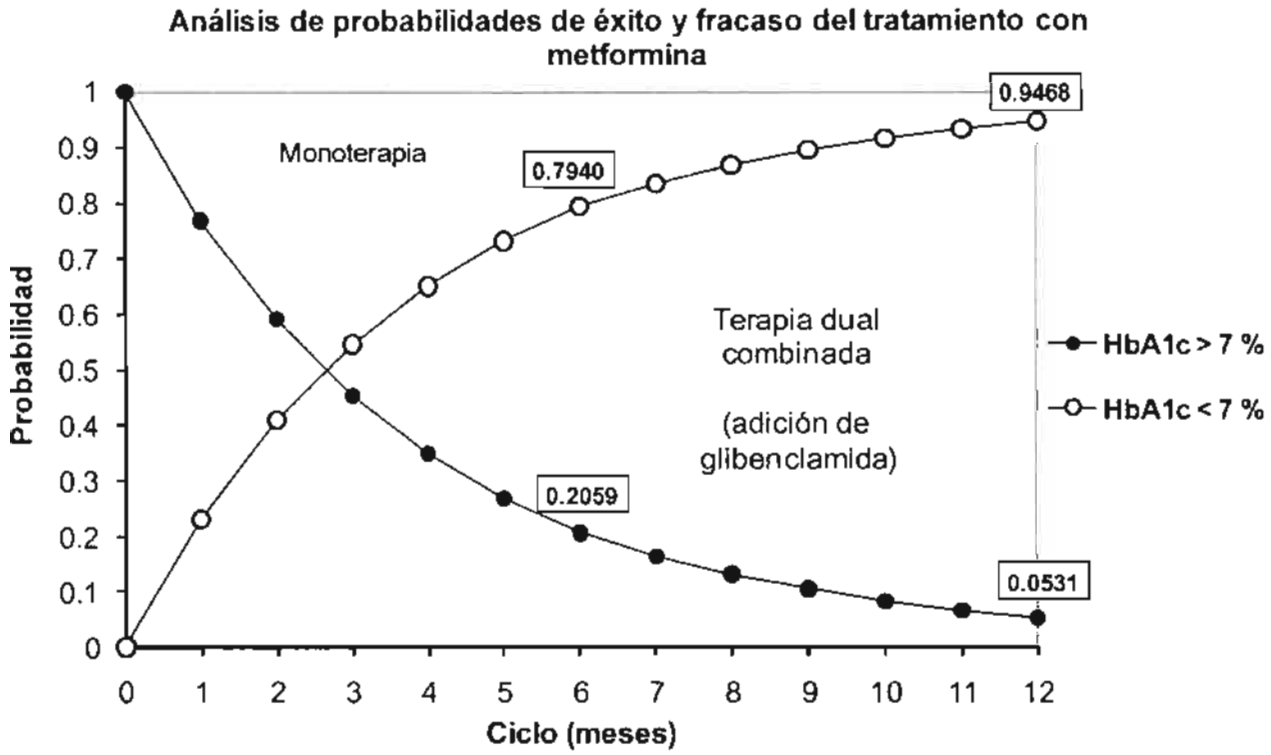


Figura 30. Análisis de probabilidades de éxito y fracaso del tratamiento con metformina
(los rectángulos muestran a detalle las probabilidades respectivas de éxito y fracaso de la terapia al término de los ciclos 6 y 12)

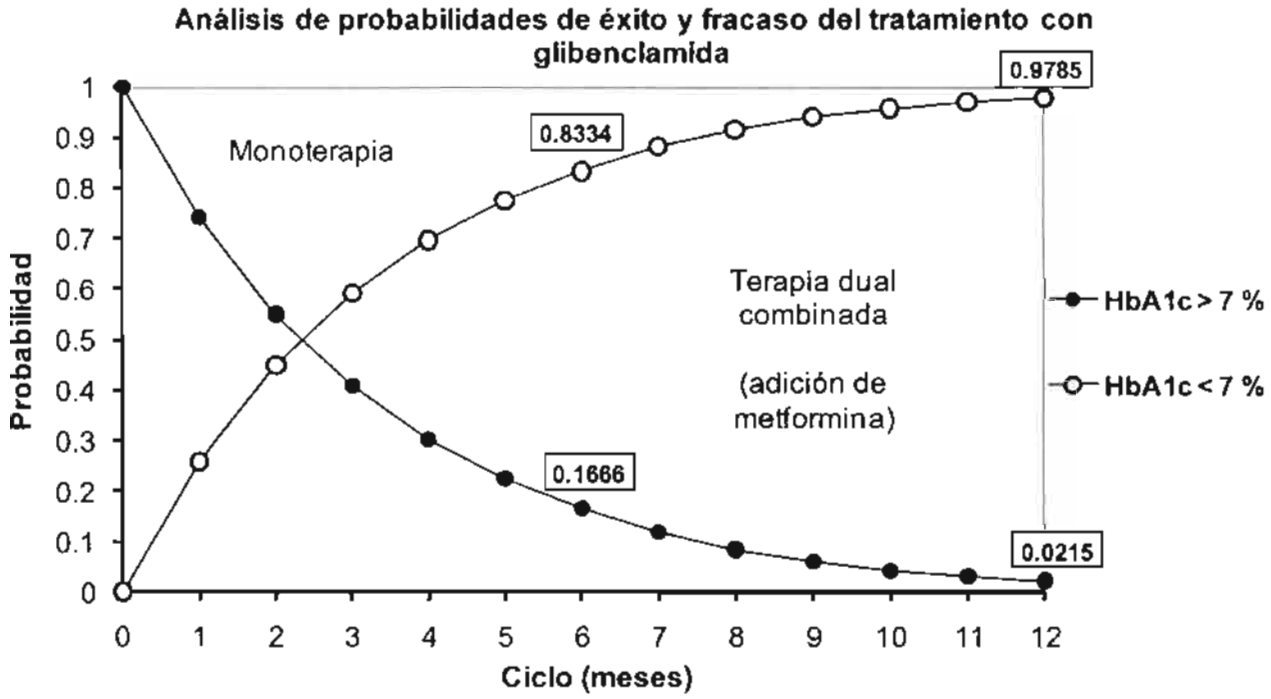


Figura 31. Análisis de probabilidades de éxito y fracaso del tratamiento con glibenclamida
(los rectángulos muestran a detalle las probabilidades respectivas de éxito y fracaso de la terapia al término de los ciclos 6 y 12)

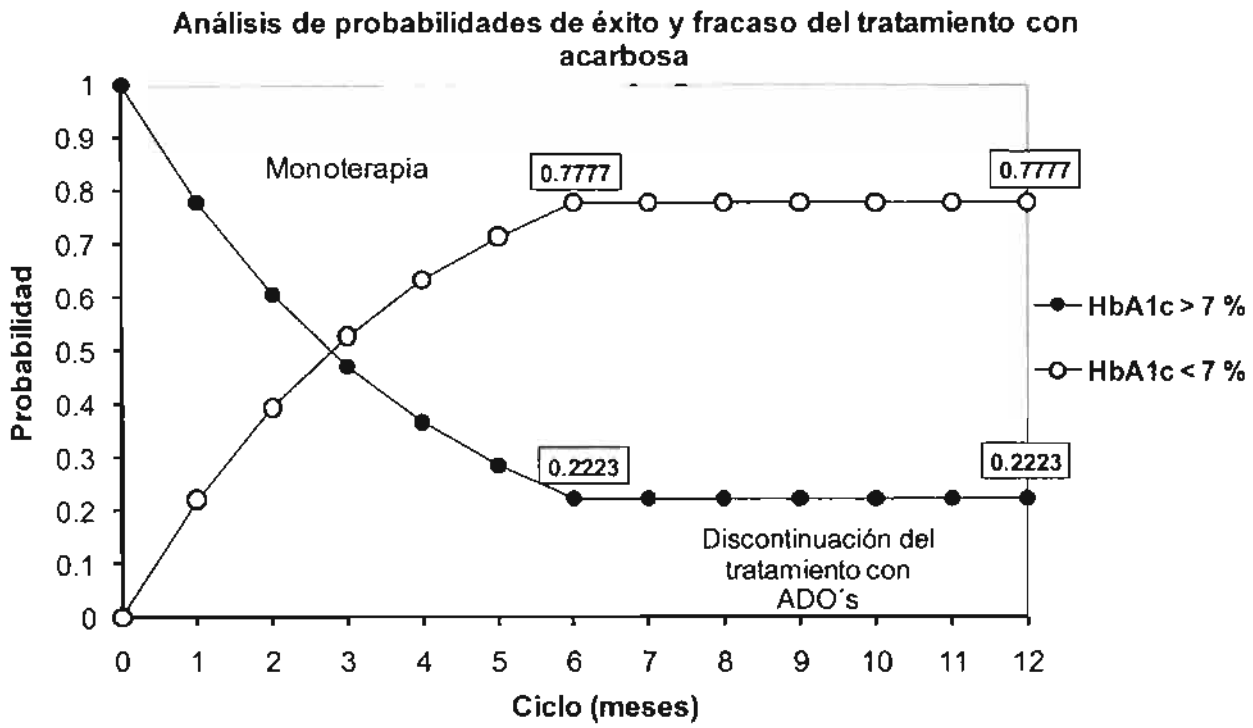


Figura 32. Análisis de probabilidades de Markov durante la terapia con acarbosa
(los rectángulos muestran a detalle las probabilidades respectivas de éxito y fracaso de la terapia al término de los ciclos 6 y 12)

7.6.12. Actualización de los costos

Se calculó el factor de descuento considerando una tasa de descuento de 5 % durante 5 años. La Tabla 41. muestra los resultados de la actualización de costos para los costos anuales estimados de las alternativas terapéuticas.

$$FD = \frac{1}{(1+r)^{T}} = \frac{1}{(1+0.05)^{5}} = 0.7835$$

Tabla 41. Actualización del costo anual estimado 2009 de las alternativas terapéuticas

Alternativa terapéutica	Costo anual estimado para el 2009 ($)	Costo anual estimado actualizado ($)
Metformina	2572.98	2015.92
Glibenclamida	2502.19	1960.46
Acarbosa	3283.03	2572.25

7.6.13. Análisis de sensibilidad

La robustez de los resultados se evaluó mediante un análisis univariado del efecto en la variación o incertidumbre de los costos promedio totales mensuales y de las probabilidades de éxito (medida de efectividad utilizada) de cada alternativa terapéutica en su relación costo-efectividad. Para el caso de los costos, se utilizaron valores del ± 25 % del costo mensual estimado (**Tabla 42**), mientras que para el caso de las probabilidades de éxito de las alternativas terapéuticas se utilizaron las probabilidades mínimas y máximas calculadas a partir de los valores mínimos y máximos de los intervalos de confianza 95% de la razón de momios obtenidos de los meta-análisis realizados (**Tabla 43**).

Tabla 42. Intervalo de valores de costos utilizados para el análisis de sensibilidad

Factor evaluado	Intervalo para sensibilidad (mensual)	
	Valor mínimo	Valor máximo
Costo mensual de metformina ($)	160.79	267.99
Costo mensual de glibenclamida ($)	156.96	261.60
Costo mensual de acarbosa ($)	205.18	341.97

Tabla 43. Cálculo de las probabilidades de éxito utilizadas en el análisis de sensibilidad

	IC 95 % de la razón de momios (meta-análisis)		Probabilidad de éxito (meta-análisis)	Probabilidad de éxito al fin de cada ciclo
Metformina	**Min**	2.72	0.7312	**0.1966**
	Max	5.47	0.8454	**0.2674**
Glibenclamida	**Min**	3.54	0.7797	**0.2229**
	Max	9.56	0.9053	**0.3249**
Acarbosa	**Min**	1.52	0.6032	**0.1428**
	Max	8.03	0.8893	**0.3070**
Met + Glib	**Min**	1.63	0.6198	**0.1488**
	Max	5.09	0.8358	**0.2600**
Glib + Met	**Min**	4.38	0.8141	**0.2446**
	Max	10.46	0.9127	**0.3340**

- **Análisis de sensibilidad en función del costo mensual de las alternativas terapéuticas**

Los resultados del análisis de sensibilidad variando el costo mensual del tratamiento (± 25%) con las alternativas terapéuticas se muestran en la **Figura 33**.

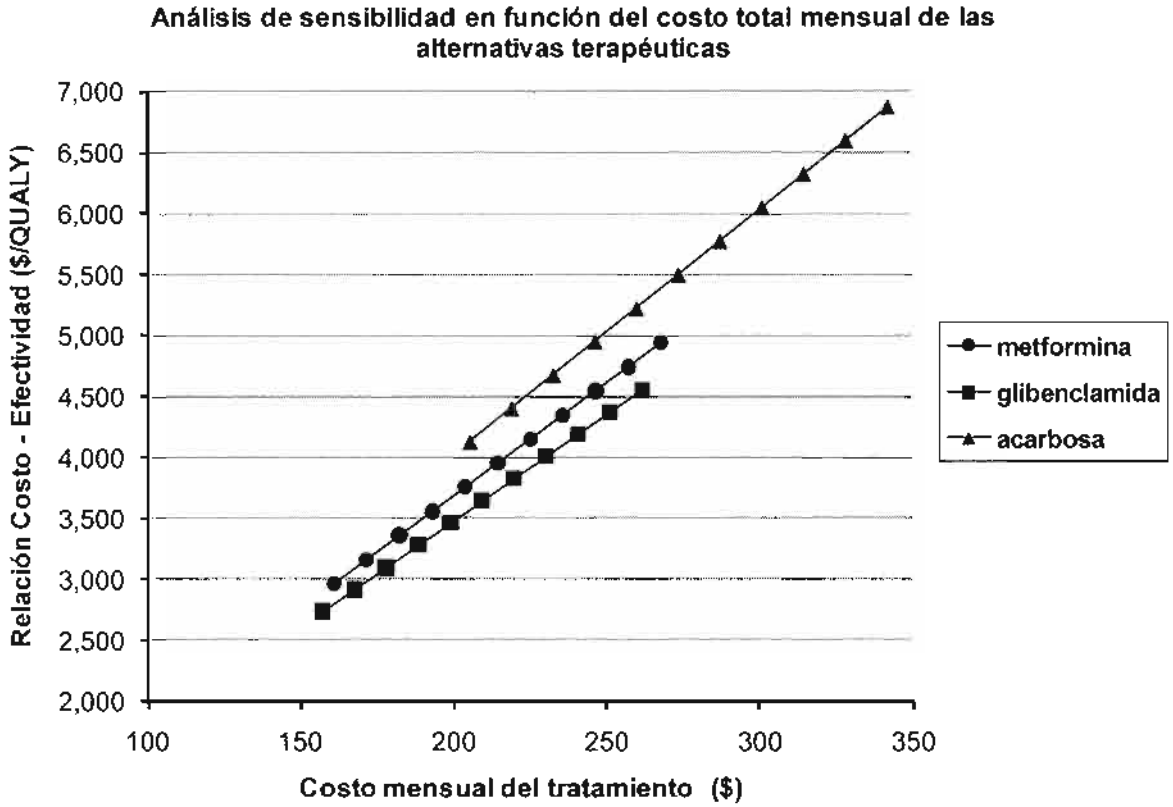


Figura 33. Análisis de sensibilidad en función del costo total mensual de las alternativas terapéuticas.

Este análisis (**Figura 33**) muestra que la relación costo-efectividad es directamente proporcional al costo mensual, ya que se obtuvieron líneas rectas. También puede observarse que en los rangos de incertidumbre estudiados de los costos totales mensuales de las alternativas terapéuticas, las relaciones costo-efectividad muestran el mismo orden, es decir la glibenclamida permanece como la alternativa más costo efectiva, seguida por la metformina y por último la acarbosa.

- **Análisis de sensibilidad en función de las probabilidades de éxito de la monoterapia con las alternativas terapéuticas**

Los resultados del análisis de sensibilidad variando las probabilidades de éxito de la monoterapia con las alternativas terapéuticas se muestran en la **Figura 34**.

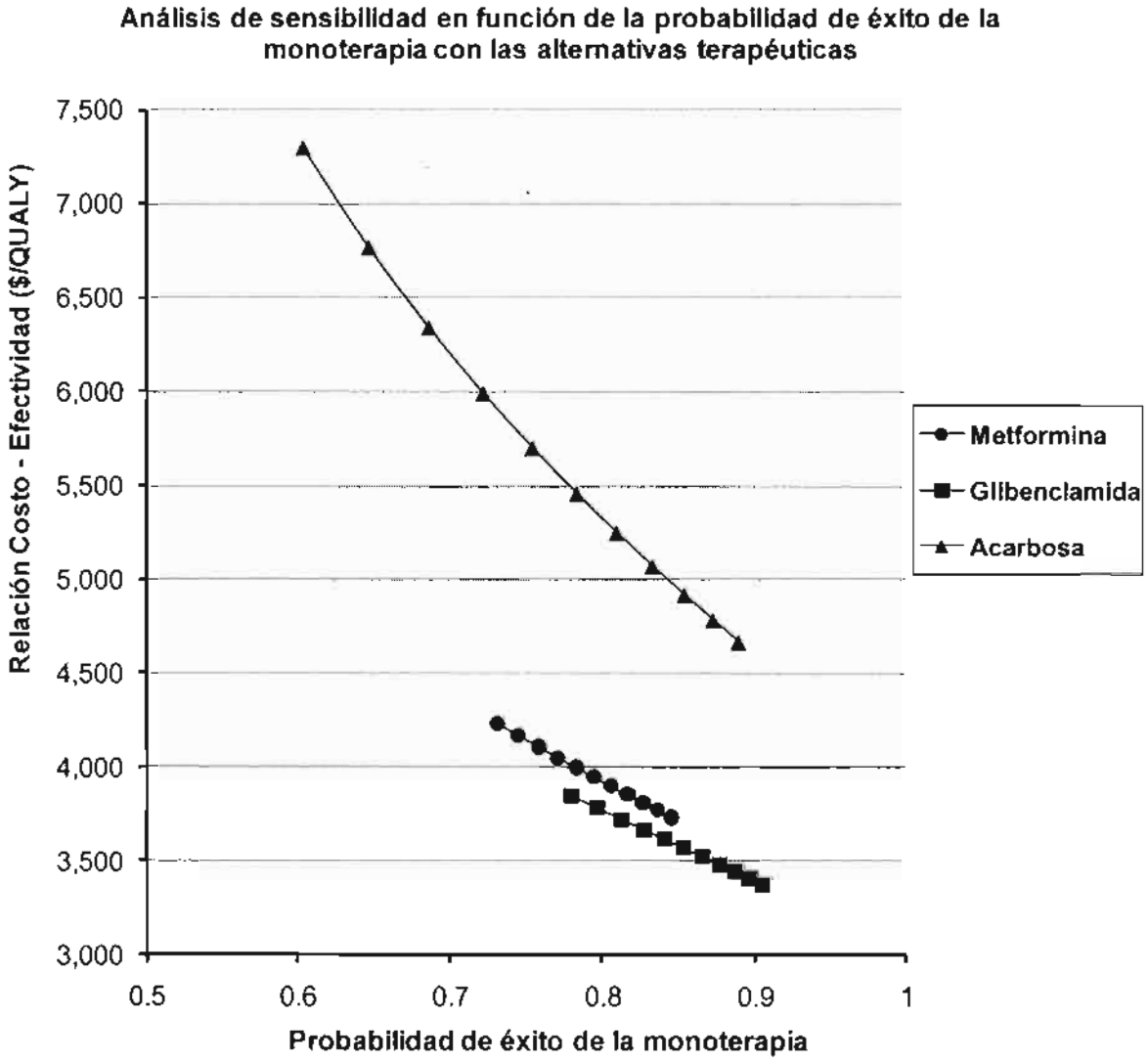


Figura 34. Análisis de sensibilidad en función de las probabilidades de éxito de la monoterapia con las alternativas terapéuticas.

Como puede observarse en la **Figura 34**, los rangos de incertidumbre en la probabilidad éxito de la monoterapia con glibenclamida y metformina fueron similares, pero el rango de acarbosa fue mucho mayor debido a los resultados de incertidumbre que arrojaron los meta-análisis de eficacia correspondientes.

En la **Figura 34** se observa que la relación costo-efectividad de las alternativas terapéuticas guarda una relación inversa con las probabilidades de éxito, sin embargo esta relación no es lineal, lo cual se observa más claramente en la curva de acarbosa.

El intervalo de probabilidad de éxito de glibenclamida como monoterapia sometido al análisis (0.7797 - 0.9053) generó un intervalo de resultados de la relación C/E de $ 3844.64 a $3375.32 por QALY, el intervalo de probabilidad de éxito de metformina como monoterapia (0.7312 - 0.8454) generó un intervalo de resultados de la relación C/E de $ 4231.99 a $3732.42 por QALY, y el intervalo de probabilidad de éxito de acarbosa como monoterapia (0.8893 - 0.6032) generó un intervalo de resultados de la relación C/E de $ 4668.34 a $7302.18 por QALY.

En los rangos de incertidumbre estudiados, la glibenclamida permanece como la alternativa más costo-efectiva, seguida por la metformina y por último la acarbosa.

- **Análisis de sensibilidad en función de la probabilidad de éxito de la terapia de rescate (terapia dual combinada)**

Los resultados del análisis de sensibilidad variando la probabilidades de éxito de la terapia de rescate, es decir la terapia dual combinada metformina + glibenclamida, se muestran en la **Figura 35**.

Los efectos de la incertidumbre en la probabilidad de éxito de la terapia de rescate fueron menos significativos que los debidos a la incertidumbre en las probabilidades de éxito de la monoterapia. El intervalo de probabilidades de éxito de la terapia dual glibenclamida+metformina (adición de metformina a la terapia con glibenclamida) sometido a análisis (0.8141 - 0.9127) generó un intervalo de resultados de la relación C/E de $ 3667.24 a $3623.45 por QALY, sólo una diferencia de $ 43.79/QALY. El intervalo de probabilidades de éxito de la terapia dual metformina+glibenclamida (adición de glibenclamida a la terapia con metformina) sometido a análisis (0.1488 - 0.2600) generó un

intervalo de resultados de la relación C/E de $ 4002.95 a $3903.92 por QALY, sólo una diferencia de $ 99.03 /QALY.

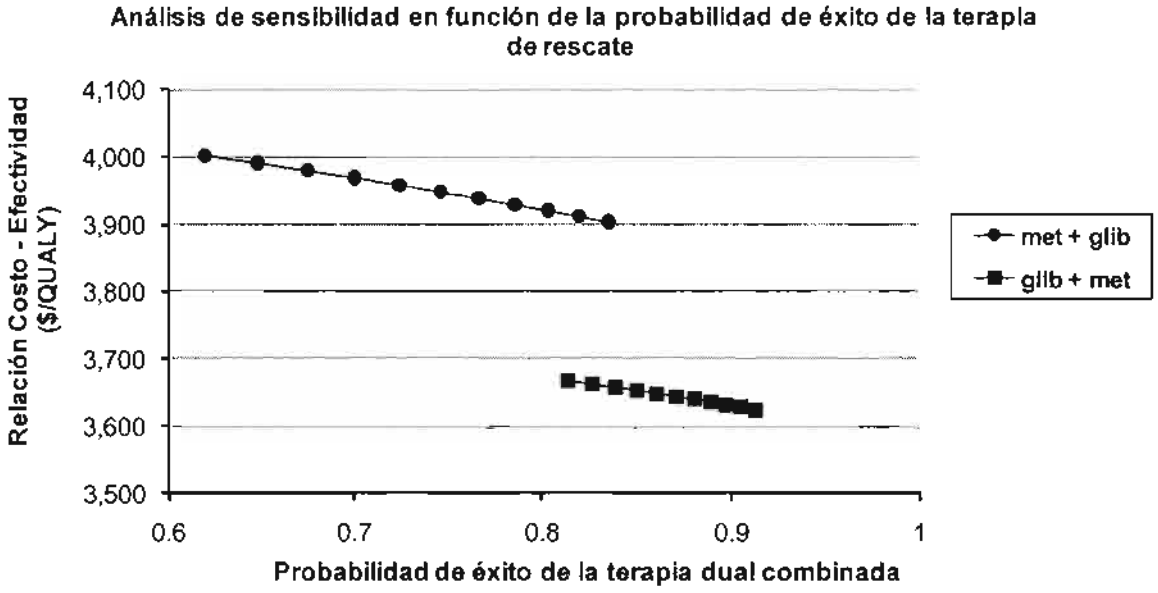


Figura 35. Análisis de sensibilidad en función de las probabilidades de éxito de la la terapia de rescate.

En los rangos de incertidumbre estudiados, la glibenclamida permanece como la alternativa más costo-efectiva, seguida por la metformina y por último la acarbosa.

8. DISCUSIÓN

El presente trabajo logró obtener relaciones costo-efectividad de los tres antidiabéticos orales más ampliamente usados en la práctica clínica en tratamiento farmacológico inicial de pacientes diagnosticados con DM2 en quienes ha fallado la modificación en el estilo de vida como única terapia para alcanzar niveles glucémicos aceptables.

En cuanto a la evaluación de costos, el costo de las consultas médicas representa un alto peso en el costo total anual de las alternativas terapéuticas, llegando a representar más del 60 % del costo total. Dado el horizonte temporal del estudio y la población objetivo, los costos indirectos de las tres alternativas terapéuticas fueron muy bajos casi despreciables en comparación con los costos médicos directos, esto se debe a que los pacientes no se encuentran en grados avanzados de la enfermedad por lo que no necesitan acompañantes, y la carga de la enfermedad aún no representa estragos mayores en tiempo laboral perdido.

Los resultados de eficacia de las alternativas terapéuticas mostraron prácticamente equieficacia entre las tres alternativas terapéuticas, tal como se ha reportado en la literatura, sin embargo, normalmente para la acarbosa se reportan valores menores de eficacia en términos de reducción de los niveles de HbA_{1c} que el resto de los antidiabéticos orales[40-51]. Los resultados del presente estudio mostraron lo mismo en términos de probabilidad de éxito del tratamiento.

Si bien lograron obtenerse las relaciones C/E de las tres alternativas terapéuticas, los resultados entre las 3 alternativas evaluadas resultaron ser muy próximos, al grado que cualquier pequeño cambio en la evaluación de costos resultaría en resultados completamente diferentes. Principalmente los resultados de la terapia con glibenclamida y metformina mostraron ser muy estrechos. Según los resultados obtenidos, la terapia con glibenclamida mostró ser la terapia más costo efectiva, seguida por la metformina y por último la acarbosa. Fue claro que la relación C/E de la acarbosa resultó mayor debido a

que los costos de adquisición de la acarbosa son mayores, lo que genera costos mayores del tratamiento, por otra parte no se consideró ninguna terapia de rescate para esta alternativa terapéutica, lo que ocasionó menor ganancia de efectividad. Los costos anuales de metformina y glibenclamida fueron muy cercanos, al igual que los resultados de efectividad (QALYS), lo que explica que los resultados de las relaciones C/E fueron estrechos.

En cuanto a los efectos adversos no serios asociados a las alternativas terapéuticas, la acarbosa fue la alternativa con mayor probabilidad de presentar efectos adversos no serios principalmente gastrointestinales, seguida de la metformina y por último la glibenclamida (principalmente eventos hipoglucémicos).

El análisis de sensibilidad mostró que las relaciones costo-efectividad obtenidas de las alternativas terapéuticas son muy sensibles a la incertidumbre en cuanto a la evaluación de costos y evaluación de la eficacia, principalmente la primera, al mostrar una relación inversamente proporcional al costo.

La hipótesis planteada es necesario rechazarla, dado que la acarbosa es la terapia menos costo efectiva, al tener la mayor relación costo-efectividad.

Se intentó realizar una comparación de las relaciones costo-efectividad obtenidas en este estudio con las obtenidas en otras publicaciones, sin embargo, no se encontraron evaluaciones económicas de las alternativas terapéuticas evaluadas en el IMSS. Se encontró una publicación que evaluó los costos asociados al tratamiento de la DM2 en el IMSS, sin embargo reporta costos totales directos e indirectos estimados para el año 2005 en dicha institución y no costos por paciente.[17]

En este estudio, se encontró que la glibenclamida es más costo-efectiva que la metformina, lo cual corrobora los resultados obtenidos en otro estudio de calidad de vida en pacientes con DM2 en el que se comparó glibenclamida *versus* metformina y los pacientes percibieron una mejor calidad de vida relativa con glibenclamida.[78]

Limitaciones del estudio

- En cuanto a la evaluación de los costos, hubo varias limitantes en el estudio como lo fue la falta de evaluación de costos asociados al tratamiento de las reacciones adversas generadas por las alternativas terapéuticas, como las hipoglucemias por la glibenclamida o las molestias gastrointestinales como es el caso de la metformina y la acarbosa. Por otra parte, no se tomaron en cuenta las implicaciones económicas que podría tener la terapia farmacológica en evaluación sobre los resultados en comorbilidades.

- En cuanto al diseño del árbol de decisiones, la limitante del trabajo fue que quizás era necesario la aplicación de un modelo más real en cuanto al cálculo de las probabilidades al fin de cada ciclo, considerando como se lleva a cabo la titulación de las dosis de las alternativas terapéuticas en la práctica clínica en las Unidades de Medicina Familiar del IMSS.

- En el presente estudio no se incluyó ningún antidiabético oral de nueva generación como las tiazolidinadionas, las glinidas, y las gliptinas.

9. CONCLUSIONES

- A través del presente estudio se logró obtener las relaciones costo-efectividad de la metformina ($ 3957.^{97}/QALY), la glibenclamida ($ 3639.^{65}/QALY), y la acarbosa ($ 5471.^{60}/QALY) en el tratamiento farmacológico inicial de pacientes diagnosticados con DM2 en las clínicas de atención primaria del IMSS durante un horizonte temporal de un año.

- La glibenclamida demostró tener la mejor relación costo-efectividad, por lo que puede ser el fármaco más recomendado para su uso en dichos pacientes.

- En cuanto a la frecuencia de efectos adversos no serios de las alternativas terapéuticas evaluadas, la acarbosa y la metformina son las que generan mayor frecuencia de eventos adversos, principalmente gastrointestinales. Mientras que la terapia con glibenclamida genera efectos adversos hipoglucémicos, pero en menor frecuencia que la acarbosa y la metformina.

- La terapia con acarbosa al tener una relación costo-efectividad mayor que la metformina y la glibenclamida, y además mayor frecuencia de efectos adversos, podría estar indicada en el tratamiento de pacientes en quienes está contraindicada la terapia con metformina o glibenclamida, esto es principalmente en pacientes de mayor edad.

- Los análisis de sensibilidad e incremental realizados muestran la robustez del presente estudio.

- A partir de los resultados de la presente investigación, se puede optimizar los recursos económicos destinados al tratamiento oral de las personas con diabetes y al mismo tiempo obtener mejores beneficios en salud para dichos pacientes.

10. REFERENCIAS

1) Barnett DM, Krall LP. 2006. The history of diabetes. En: Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM. (eds.), *Joslin´s Diabetes Mellitus*. 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, pp. 687-710.
2) Pickup JC, Williams G. 2003. History of diabetes. En: Pickup JC., Williams G (eds.), *Textbook of diabetes*. 3rd ed. Blackwell Science Ltd, Oxford, UK, vol. 1, pp. 1.1-1.16
3) WHO (World Health Organization). 2008. Diabetes Programme. http://www.who.int/diabetes/en/
4) WHO-IDF, 2006. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation*. WHO, Geneva, Suiza. Disponible en línea: http://www.who.int/diabetes/en/
5) American Diabetes Association (ADA). 2009. Standars of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care*. 32(sup.1): s13-s61. Disponible en línea: http://www.diabetes.org
6) Ekoé JM, Zimmet PZ, 2008. Diagnosis and classification. En: Zimmet PZ, Ekoé JM, Rewers M, Williams R. (eds.). *The epidemiology of diabetes mellitus*. 2nd ed. John Wiley & Sons Ltd, Chippenham, UK, pp. 11-30.
7) Harris MI. 2004. Definition and classification of diabetes mellitus and the criteria for diagnosis. En: LeRoith D, Taylor S, Olefsky JM. (eds.), *Diabetes mellitus a fundamental and clinical text*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, pp. 458-467
8) Bennet PH, Knowler WC. 2006. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. En: Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM. (eds.), *Joslin´s Diabetes Mellitus*. 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, pp. 687-710.
9) Rodríguez SJ. 2002. Clasificación y Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus. En: Robles-Valdés C, Díaz-Salazar J, Rodríguez-Saldaña J, Lavalle-González F. (eds.), *Control total de la diabetes para el médico tratante*. Federación Mexicana de Diabetes, México, pp. 1-11
10) Gómez PJ, Aguilar SC, Rull RJ. 2004. Clasificación y diagnóstico de la diabetes. En: Gómez FJ, Aguilar CA. (eds.), *Diabetes actualidades terapéuticas*. Medicina & Mercadotecnia, México, pp. 1-11
11) Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. 2008. *Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2*. Madrid, Plan Nacional para el SNS del MSC, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco, pp.48. Disponible en línea: http://www.guiasalud.es/egpc/index.html
12) International Diabetes Federation (IDF). 2006. *Diabetes Atlas*. 3rd ed. http://www.eatlas.idf.org/media/
13) Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. 2006. *Global burden of disease and risk factors*. Oxford University Press, New York, USA
14) Rull JA, Aguilar CA, Rojas R, Ríos JM, Gómez FJ, Olaiz G. 2005. Epidemiology of type 2 diabetes in Mexico. *Archives of medical research*, 36(3):188-196

15) Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, Sepúlveda J. 2006. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006*. SSA-INSP, México.
16) SINAIS. 2007. Estadísticas de mortalidad. Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud. Pagina web: http://sinais.salud.gob.mx/
17) Arredondo A, Zúñiga A. 2004. Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle income countries. *Diabetes Care*, vol. 27, pp. 104-109
18) Arredondo A, Barceló A, 2007. The economic burden of out-of-pocket medical expenditures for patients seeking diabetes care in Mexico, *Diabetología*, vol. 50, pp. 2408-2409.
19) Aguilar CA, Gómez FJ. 2006. Declaración de Acapulco: propuesta para la reducción de la incidencia de la diabetes en México. *Revista de investigación clínica*, 58(1):71-77.
20) Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, Barquera S, Rosas-Peralta M, Hernández-Ávila M, de León-May ME, Aguilar-Salinas CA. 2008. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud pública de México*, 50(5):419-427
21) Dabelea D, Hamman RF. 2004. Epidemiology of type 2 diabetes mellitus. En: LeRoith D, Taylor S, Olefsky JM. (eds.), *Diabetes mellitus a fundamental and clinical text*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, pp. 785-796
22) Unger J. 2007. *Diabetes management in primary care*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, pp.2
23) Warram JH, Krolewski AA. 2008. Epidemiology of diabetes mellitus. En: Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM. (eds.), *Joslin´s Diabetes Mellitus*. 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, pp. 341-354.
24) Laakso M. 2008. Epidemiology of type 2 diabetes. En: Goldstein BJ, Muller-Wieland D. (eds.). *Diabetes principles and practice*. 2nd ed. Informa healthcare, New York, USA pp. 1-11
25) Rosas Guzmán J. 2002. Historia Natural y progresión de la diabetes mellitus tipo 2. En: Robles-Valdés C., Díaz-Salazar J., Rodriguez-Saldaña J., Lavalle-González F. (eds.). *Control total de la diabetes para el médico tratante*. Federación Mexicana de Diabetes, México, pp. 37-53
26) Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. 2008. Patogenesis of type 2 diabetes. En: Goldstein BJ, Muller-Wieland D. (eds.). *Diabetes principles and practice*. 2nd ed. Informa healthcare, New York, USA, pp. 13-26
27) Ríos JM. 2004. Fisiopatología de la diabetes tipo 2. En: Gómez FJ, Aguilar CA. (eds.), *Diabetes actualidades terapéuticas*. Medicina & Mercadotecnia, México, pp. 29-60
28) Unger J. 2007. *Diabetes management in primary care*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, pp. 120-192
29) Unger J. 2007. *Diabetes management in primary care*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, pp.43-87
30) Magliano D., Cameron A., Shaw J., Zimmet P. 2008. Epidemiology of metabolic syndrome. En: Zimmet PZ, Ekoé JM, Rewers M, Williams R. (eds.). *The epidemiology of diabetes mellitus*. 2nd ed. John Wiley & Sons Ltd, Chippenham, UK, pp. 31-55.

31) Aguilar-Salinas C, Rojas R, Gómez-Pérez F, Mehta R, Franco A, Olaíz G, Rull JA. 2005. The Metabolic Syndrome: a concept hard to define. *Archives of Medical Research*. 36: 223-231
32) Coppan R. 2006. General approach to the treatment of diabetes mellitus. En: Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM. (eds.), *Joslin´s Diabetes Mellitus*. 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, pp. 587-596.
33) Cerezo GM, Becerra PA, Carmona SF. 2002. Los beneficios de un programa de ejercicio y cómo prescribirlo. En: Robles-Valdés C., Díaz-Salazar J., Rodríguez-Saldaña J., Lavalle-González F. (eds.). *Control Total de la diabetes para el médico tratante*. Federación Mexicana de Diabetes. México. pp. 37-113
34) Lerman GI. 2004. Cambios en el estilo de vida: tratamiento nutricional y a través del ejercicio. En: Gómez FJ, Aguilar CA. (eds.). *Diabetes actualidades terapéuticas*. Medicina & Mercadotecnia. México. pp. 117-133
35) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. 2009. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*, 32(1):193-203
36) National Collaborating Centre for Chronic Conditions. 2008. *Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care*, London: Royal College of Physicians. Disponible en línea: http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/brochure.aspx?e=247
37) Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. 2008. *Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2*. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. pp.65-77. Disp. en línea: http://www.guiasalud.es/egpc/index.html
38) Texas Diabetes Council (TDC). 2006. Treatment Algorithms, Protocols, Guidelines, and Recommendations. En: *Diabetes Tool Kit*. 4th ed., TDC, Texas Department of State health Services, disponible en línea: http://www.dshs.state.tx.us/diabetes/default.shtm
39) Secretaria de Salud. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria para quedar como Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. *Diario Oficial de la Federación*. 18 de enero del 2001. Primera sección. Disponible en línea: http://dof.gob.mx/, y en http://portal.salud.gob.mx/
40) Clifford JB. 2003. New approaches to the pharmacotherapy of diabetes. En: Pickup JC., Williams G (eds.), *Textbook of diabetes*. 3rd ed. Blackwell Science Ltd, Oxford, UK, vol. 2, pp.73.1-73.3
41) Levovitz HE. 2006. Management of hyperglycemia with oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. En: Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM. (eds.), *Joslin´s Diabetes Mellitus*. 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, pp. 687-710.
42) Nolte MS, Karam JH. 2006. Pancreatic hormones and antidiabetic drugs. En: Katzung BG et al (eds.). *Basic & clinical pharmacology*. 10th ed. Mc. Graw Hill, New York, USA, pp. 683-705.

43) Hernández J.S., Gómez-Pérez J. 2004. Selección del tratamiento con hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes tipo 2. En: Gómez FJ, Aguilar CA. (eds.), *Diabetes actualidades terapéuticas*. Medicina & Mercadotecnia, México, pp. 137-145
44) Wallace TM, Matthews DR. 2003. The drug treatment of type 2 diabetes. En: Pickup JC., Williams G (eds.), *Textbook of diabetes*. 3rd ed. Blackwell Science Ltd, Oxford, UK, vol. 1, pp. 45.1-45.18
45) Schwinghammer TL. 2006. Diabetes mellitus. En: Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, Hamilton CW (eds.). *Pharmacotherapy Handbook*. 6th ed. Mc Graw Hill. USA. pp. 181-195
46) Cook CL, Johnson JT, Wade WE. 2008. Diabetes mellitus. En: Chisholm-Burns MA, Wells BG, Schwinghammer TL, Malone PM, Kolesar JM, Rotschafer JC, DiPiro JT, (eds.). *Pharmacotherapy principles and practice*. Mc. Graw Hill, USA, pp. 643-667
47) Stephen ND. 2006. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. En: Brunton LL. Lazo JS, Parker KL (eds.). *Goodman & Gilman´s the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. Mac Graw Hill, USA. pp. 1613-1646
48) Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, Neatherco GC (eds). 2007. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 35th edition. CD-ROM version. Pharmaceutical Press, London.
49) Hegewisch AE, Solís JA (eds). 2008. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. 54 ed. Thomson PLM, México.
50) PDR Staff. 2007. *Physicians´ Desk Reference*. 61st ed. Versión en CD-ROM. Thomson PLM. México.
51) Budavari S. (ed.). 2001. *The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. 13th. ed. Merck & Co. Whitehouse Station New Jersey, USA.
52) Consejo de Salubridad General. Edición 2008 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. *Diario Oficial de la Federación*. 25 de marzo del 2009. Tercera y Cuarta sección. Disponible en línea: http://dof.gob.mx/
53) Consejo de Salubridad General. Primera actualización de la Edición 2008 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. *Diario Oficial de la Federación. 08 de abril del 2009.* Tercera sección. Disponible en línea: http://dof.gob.mx/
54) Morrison A, Wertheimer AI. 2006. *La farmacoeconomía y la investigación de los resultados en salud*. Centro de Investigación sobre Servicios Farmacéuticos Universidad Temple - Organización Panamericana de la Salud. En prensa.
55) Ortega A. 2002. Farmacoeconomía. En: Cinta M, Bonal J, Domínguez A, Napal V, Valverde E. *Farmacia Hospitalaria*. 3ra. Edición. Tomo 1. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, pp. 713-747.
Disponible en línea: http://sefh.interguias.com/libros/
56) McGhan WF. 2006. Pharmacoeconomics. En: Troy DA, Remington JP, Beringer P (eds.). *Remington: the science and practice of pharmacy*. 21st ed. Lippincott Williams & Wilkins, USA, pp. 2070-2081
57) Walley T, Haycoix A, Boland A. 2005. *Farmacoeconomía*, Elsevier España, Madrid, España.

58) Laporte JR. 1993. Nociones de farmacoeconomía. En: *Principios Básicos de Investigación Clínica*. Ed. Ergón, Madrid, España, pp. 101-110 Disponible en línea: http://www.icf.uab.cat/llibre/Llibre.htm
59) Rascati KL. 2009. *Essentials of pharmacoeconomics*. ed. Lippincott Williams & Wilkins, USA.
60) Cochrane IMS. http://www.cc-ims.net/revman
61) TreeAge software Inc. http://www.treeage.com/
62) IMSS. Cuadro Básico Institucional de Medicamentos. Disponible en línea:http://www.imss.gob.mx/transparencia/cuadros/medicamentos.htm. Última modificación: 20 de junio del 2008
63) Oviedo MA, Espinosa LF, Reyes MH, Trejo y Pérez JA, Gil VE. 2002. *Guía clínica para el diagnóstico y el manejo de la diabetes mellitus tipo 2*. En: Guías de práctica clínica para medicina familiar. IMSS. Disponible en línea: http://www.imss.gob.mx/dpmedicas/guiasclinicas/index.html
64) IMSS. Costos Unitarios por Nivel de Atención Médica para el año 2009. *Diario Oficial de la Federación*. 6 de marzo del 2009. Disponible en línea: http://www.dof.gob.mx
65) Consulta realizada al IMSS a través del IFAI para los costos de adquisición de medicamentos en el 2009. www.ifai.org.mx/, y consulta realizada en la página web del IMSS en octubre del 2009, www.imss.gob.mx
66) Servicio de Administración Tributaria. http://www.sat.gob.mx/sitio_internet/asistencia_contribuyente/informacion_frecuente/salarios_minimos/45_7369.html
67) DeFronzo RA, Goodman AM, Multicenter Metformin Study Group. 1995. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 333(9):541-9.
68) Del Prato S, Erkelens DW, Leutenegger M. 2003. Six-month efficacy of benfluorex vs. placebo or metformin in diet-failed type 2 diabetic patients. *Acta Diabetologica*. 40(1):20-27
69) Garber AJ, Larsen J, Schneider SH, Piper BA, Henry D. 2002. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 4(3):201-208.
70) Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. 2000. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 23(11):1660-1665.
71) Fischer S, Patzak A, Rietzsch H, Schwanebeck U, Kohler C, Wildbrett J, Fuecker K., Temelkova T., Hanefeld M. 2003. Influence of treatment with acarbose or glibenclamide on insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 5(1):38-44.
72) Chan JC, Chan KW, Ho LL, Fuh MM, Horn LC, Sheaves R, et al. 1998. An Asian multicenter clinical trial to assess the efficacy and tolerability of acarbose compared with placebo in type 2 diabetic patients previously treated with diet. Asian Acarbose Study Group. *Diabetes Care* 21(7):1058-1061.

73) Marre M, Howlett H, Lehert P, Allavoine T. 2002. Improved glycaemic control with metformin- glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance) in type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin. *Diabetic Medicine* 19:673–680
74) Blonde L, Rosenstock J, Mooradian AD, Piper BA, Henry D. 2002. Glyburide/metformin combination product is safe and efficacious in patients with type 2 diabetes failing sulphonylurea therapy. *Diabetes Obesity and Metabolism* 4:368–375
75) Saenz A, Fernández-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. 2008. Monoterapia con metformina para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, UK, Disponible en: http://www.update-software.com
76) Van de Laar FA, Lucassen PLBJ, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GEHM, Van Weel C. 2008. Inhibidores de la alfaglucosidasa para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, UK, Disponible en: http://www.update-software.com
77) Sanz GA. 2010. Casos prácticos de evaluación económica, tema del Curso de Evaluación Económica de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias. Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá de Henares. Disp. en línea: http://www.slideshare.net/angelsanzgranda/modelos-de-markov-4733956
78) Rivas Cornejo M. 2004. *Evaluación de la calidad de vida en pacientes diabéticos tratados.* Comunicación Idónea de resultados. Universidad Autónoma Metropolitana – Xochimilco.

ANEXO 1

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS INICIALES DE LOS PACIENTES ENROLADOS EN CLÍNICOS SELECCIONADOS

Tabla 1. Metformina vs Placebo

	Duración del estudio (semanas)	METFORMINA						PLA		
		N	edad (años)*	sexo (M/F)	IMC inicial (Kg/m²)*	Dosis (mg/día)	HbA1c inicial (%)*	N	edad (años)*	sexo (M/F)
DeFronzo 1995[67]	**29**	143	53 ± 12	62/81	29.9 ± 3.6	850-2550	**8.4 ± 1.2**	146	53 ± 12	62/84
Del Prato 2003[68]	**26**	284	56 ± 9	193/97	29.7 ± 4.2	850-2550	**7.79 ± 1.61**	144	56 ± 9	144/1
Garber 2002[69]	**20**	161	56.0 ± 11.0	93/68	30.4 ± 4.3	500-1300	**8.26 ± 1.08**	161	55.4 ± 10.5	76/85
Horton 2000[70]	**24**	178	56.8 ± 10.9	121/57	29.6 ± 4.3	3 x 500	**8.4 ± 1.2**	172	59.6 ± 10.9	104/6

* Media ± DE, IMC = índice de masa corporal

Tabla 2. Glibenclamida vs Placebo

	Duración del estudio (semanas)	GLIBENCLAMIDA						PLACE		
		N	edad (años)*	sexo (M/F)	IMC inicial (Kg/m²)*	Dosis (mg/día)	HbA1c inicial (%)*	N	edad (años)*	sexo (M/F)
Fisher 2003[71]	**16**	27	58.1 ± 7.0	16/11	27.7 ± 3.1	3 x 1	8.3 ± 0.88	25	58.6 ± 6.3	17/8
Garber 2002[69]	**20**	161	56.5 ± 10.5	82/79	30.3 ± 3.9	2.5 - 5	8.21 ± 1.09	161	55.4 ± 10.5	76/85

* Media ± DE, IMC = índice de masa corporal

[1] Datos de dispersión convertidos de EE a DE

Tabla 3. Acarbosa vs Placebo

	Duración del estudio (semanas)	ACARBOSA						PLACI		
		N	edad (años)*	sexo (M/F)	IMC inicial (Kg/m^2)*	Dosis (mg/día)	HbA1c inicial (%)*	N	edad (años)*	sexo (M/F)
Fisher 2003[71]	**16**	25	59.4 ± 5.6	19/6	27.3 ± 4.0	3 x 100	8.1 ± 1.15	25	58.6 ± 6.3	17/8
Chan 1998[72]	**24**	63	52.8 ± 10.2	32/31	25.4 ± 3.9	3 x 100	8.2 ± 1.0	63	54.0 ± 10.0	32/31

* Media ± DE, IMC = índice de masa corporal

Tabla 4. Metformina + Glibenclamida vs Metfromina

	Duración del estudio (semanas)	METFORMINA + GLIBENCLAMIDA						METFO			
		N	edad (años)*	sexo (M/F)	IMC inicial (Kg/m^2)*	Dosis de metformina (mg /día)	HbA1c inicial (%)*	N	edad (años)*	sexo (M/F)	IMC i (Kg/
Marre 2002[73]	**16**	103	60.7 ± 11.2	56/47	29.7 ± 4.2	500 - 2000	**7.62 ± 1.61**	104	57.5 ± 11.5	62/42	29.9

* Media ± DE, IMC = índice de masa corporal

Tabla 5. Glibenclamida + Metformina vs Glibenclamida

	Duración del estudio (semanas)	GLIBENCLAMIDA + METFORMINA						GLIBE			
		N	edad (años)*	sexo (M/F)	IMC inicial (Kg/m^2)*	Dosis de glibenclamida (mg/día)	HbA1c inicial (%)*	N	edad (años)*	sexo (M/F)	IMC (K
Blonde 2002[74]	**16**	162	55.6 ± 10.7	103/59	30.6 ± 4.9	max 20	**9.42 ± 1.24**	164	55.8 ± 8.9	94/70	30.
De Fronzo 1995[67]	**29**	213	55 ± 14.4	98/115	29.0 ± 4.4	20	**8.8 ± 1.46**	209	55 ± 14.4	103/106	29.

* Media ± DE, IMC = índice de masa corporal