



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Evaluación Económica de los Dispositivos Médicos Utilizados en el Tratamiento de Diabetes en Colombia

Edwin Andrés Enciso Zárate

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá DC, Colombia
2016

Evaluación Económica de los Dispositivos Médicos Utilizados en el Tratamiento de Diabetes en Colombia

Edwin Andrés Enciso Zárate

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Ciencias - Farmacología

Director:

Profesor Jorge Augusto Díaz

Línea de Investigación:

Evaluación Económica de Tecnologías Sanitarias

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá DC, Colombia

2016

Gracias Dios mío por conducir mi vida hacia este momento

Gracias mis amigos y colegas que me animaron a asumir el reto de volver a la universidad luego de tanto tiempo

Dedicado a mi esposa e hija gracias a quienes he podido disponer del tiempo y dedicación requeridos para lograr esta meta personal

La paz es una responsabilidad moral que ningún hombre consciente puede dejar de lado

Albert Einstein

Resumen

Objetivo: Evaluar la relación de costo-efectividad de los dispositivos médicos disponibles en Colombia para la administración de insulina o sus análogos en el tratamiento de la Diabetes Mellitus, desde la perspectiva del tercer pagador, en el escenario del sistema de salud colombiano

Metodología: Se siguió la metodología descrita en el manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud de IETS. Se elaboró un modelo árbol de decisión para los dispositivos incluidos. El horizonte temporal es de 1 año. Como medidas de resultado se utilizó la hipoglicemia severa como marcador de seguridad por ser el principal evento adverso relacionado con la enfermedad y estar directamente relacionado con el largo de la aguja. La técnica de costeo utilizado fue la del caso tipo. Para evaluar la robustez del modelo se hizo un análisis de sensibilidad de tipo Montecarlo. Como umbral de costo-efectividad se utilizó un valor estimado de \$1'000.000 COP basado en el costo máximo de tratamiento de hipoglicemia severa en Colombia.

Resultados: El análisis de costo-efectividad planteado incluyó 6 categorías de dispositivos donde la Aguja para PEN de 4 mm resultó ser dominante sobre las demás alternativas, es decir que a partir de esta categoría todos los ICER son negativos (menor eficacia/mayor costo). Dentro de las jeringas, la mejor alternativa es la que tiene aguja integrada de 6 mm, seguida de la de 8 mm que tiene la misma efectividad que las agujas para PEN de 8mm. De todas las estrategias, la menos costo-efectiva es la JERINGA con aguja removible de 13 mm pues tiene mayor probabilidad de generar hipoglicemia severa y por tanto de generar costos adicionales al sistema de salud.

Conclusiones: Los dispositivos médicos más utilizados en el tratamiento de diabetes son las jeringas de insulina y las agujas para pen. Características particulares en estos dispositivos tales como la presencia o no de espacio muerto, el diámetro de la aguja, la precisión de la escala de medición y la longitud de la aguja constituyen diferencias tecnológicas que inciden en su eficacia y seguridad. Con base en el largo de la aguja se definió el perfil de seguridad de los dispositivos médicos evaluados. Se estableció que la aguja para pen de 4 mm es la alternativa más costo/efectiva seguida de la aguja para pen de 5 mm y la jeringa con aguja integrada de 6 mm. Conocer estas diferencias ayudará al médico tratante y al usuario a seleccionar la mejor alternativa para cada tipo de paciente.

Palabras clave: Evaluación Económica; Diabetes Mellitus; Dispositivo Médico; Jeringa de Insulina; Aguja para PEN; Hipoglicemia; Tecnovigilancia.

Abstract

Objective: To evaluate the cost-effectiveness of the available medical devices in Colombia for the administration of insulin or its analogues in the treatment of Diabetes Mellitus, from the perspective of the third payer, in the Colombian health system scenario.

Methodology: The methodology described in the manual for the development of economic evaluations in health of IETS was followed. A decision tree model was developed for the included devices. The time horizon is 1 year. As outcome measures, severe hypoglycemia was used as a safety marker because it is the main adverse event related to the disease and is directly related to the length of the needle. The costing technique used was the case type. To evaluate the robustness of the model, a sensitivity analysis of Monte Carlo type was made. As a cost-effectiveness threshold, an estimated value of \$ 1'000.000 COP was used based on the maximum cost of treatment of severe hypoglycemia in Colombia.

Results: The cost-effectiveness analysis included 6 device's categories where the 4mm PEN Needle was dominant over all other alternatives. From this category all the ICERs are negative (lower efficiency / higher cost). Within the syringes, the best alternative is the one that has an integrated needle of 6 mm, followed by the 8 mm long pen needle that has the same efficacy as the 8 mm pen needle. Of all strategies, the least cost effective is the SYRINGE with a removable needle of 13 mm because it is more likely to generate severe hypoglycemia and therefore to generate additional costs to the health system.

Conclusions: The most commonly used medical devices in the treatment of diabetes are insulin syringes and pen needles. Particular characteristics in these devices, such as the presence or absence of dead space, the diameter of the needle, the precision of the measuring scale and the length of the needle constitute technological differences that affect its effectiveness and safety. Based on the length of the needle, the safety profile of the evaluated medical devices was defined. It was established that the 4 mm pen needle is the most cost effective alternative followed by the 5 mm pen needle and the syringe with integrated 6 mm needle. Knowing these differences will help the attending physician and the user to select the best alternative for each type of patient.

Keywords: Health economics; Mellitus diabetes; Medical Device; Insulin syringe; PEN needle; Hypoglycemia; Technovigilance.

Contenido

1	Introducción	1
2	Justificación	3
3	Planteamiento del Problema	7
4	Objetivos	9
4.1	Objetivo General	9
4.2	Objetivos Específicos	9
5	Marco Teórico	11
5.1	Hipoglicemia como evento adverso en el tratamiento de la Diabetes	11
5.2	Hipoglicemia como trazador de costo-efectividad en Diabetes	13
6	Metodología	17
6.1	Problema de Decisión – Pregunta PICO	17
6.2	Horizonte Temporal.....	17
6.3	Perspectiva de la evaluación económica.....	17
6.4	Tasa de descuento.....	17
6.5	Desenlaces y valoración:.....	17
6.6	Costos.....	18
6.7	Construcción del modelo de decisión	18
6.8	Análisis de sensibilidad:	18
6.9	Análisis y discusión de resultados:	19
7	Resultados	21
7.1	Caracterización de los Dispositivos Médicos para el tratamiento de la DM en Colombia	21
7.2	Estructura de costos y probabilidades para abordar la evaluación económica .	29
7.3	Análisis de Costo-Efectividad	31
7.4	Análisis de Sensibilidad.....	33
8	Discusión	37
8.1	Hallazgos del Estudio.....	37
8.2	Limitaciones del Estudio.....	38
8.3	Generalización de los resultados en el contexto Colombiano.....	39
8.4	Comparación de los resultados con los estudios previos.....	39
9	Conclusiones y recomendaciones	41
9.1	Conclusiones.....	41
9.2	Recomendaciones.....	41
10	Bibliografía	43

Lista de figuras

	Página
Figura 1. Jeringa sin y con espacio muerto	29
Figura 2. Jeringas con aguja integrada y diferentes escalas de precisión	30
Figura 3. Fotografía ampliada 100 X de la punta de una aguja para PEN de 31 G y 5 mm	30
Figura 4. Uso de técnica apropiada acorde al largo de la aguja	31
Figura 5. Capas de la piel y Grosor (mm) del Tejido Subcutáneo en Adultos	32

Lista de gráficas

	Página
Gráfica 1. Unidades Vendidas por un importador en los primeros 3 trimestres de 2016	34
Gráfica 2. Árbol de decisión modelado en TreeAge®	37
Gráfica 3. Costo / Efectividad de los dispositivos usados en el tratamiento de DM	39
Gráfica 4. Diagrama de Tornado	39
Gráfica 5. Simulación de Montecarlo	41
Gráfica 6. Curva de Aceptabilidad	41

Lista de tablas

		Página
Tabla 1.	Dispositivos médicos para tratamiento de DM disponibles en Colombia	33
Tabla 2.	Costo Unitario de los dispositivos médicos en DM	35
Tabla 3.	Riesgo de Inyección IM acorde a variaciones en el largo de aguja	35
Tabla 4.	Costo de tratamiento de Hipoglicemia Severa en. Ambulancia Medicalizada	36
Tabla 5.	Costo del Tratamiento de Hipoglicemia Severa en Urgencias de un Hospital	36
Tabla 6.	Razón de Costo/Efectividad Incremental (ICER)	38
Tabla 7.	Parámetros para Distribución Log Normal de los Costos	40
Tabla 8.	Parámetros para Distribución Beta de la Probabilidad de Inyección IM	40

1 Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) se entiende actualmente como un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica, con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas resultantes de defectos en la secreción o en la acción de la insulina. (Organización Mundial de la Salud, 2016). La DM es considerada actualmente como un problema de salud pública en la mayoría de países; en Colombia figura entre las diez primeras causas de consulta ambulatoria e ingresos hospitalarios entre adultos mayores de 45 años; también está entre las diez principales causas de muerte y está catalogada como una enfermedad crónica e incurable que, de ser mal manejada, puede producir graves complicaciones y generar grandes costos en salud. (International Diabetes Federation, 2011) Para el 2015 se estimó que la prevalencia de la diabetes en Colombia es superior a 4% en adultos mayores de 30 años y mayor a 8% en población sobre los 65 años. (Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud, 2015).

La DM es una enfermedad crónica de tratamiento básicamente ambulatorio en la cual el paciente o su cuidador están directamente involucrados en la administración de medicamentos, en unos casos orales, en otros inyectables y en otros una combinación de ambos. Para la administración de los medicamentos inyectables (insulina o sus análogos) se utilizan vial y jeringas, lapicero (PEN) o inclusive una bomba de infusión, con objeto de administrar el fármaco por vía subcutánea (SC). Este tratamiento normalmente es de por vida, lo que implica inyectar por vía SC un medicamento entre 1 a 4 veces al día todos los días, lo que equivale a inyectarse en el tejido subcutáneo entre 300-1500 veces al año. (Kreugel, y otros, 2007).

El sistema de salud colombiano ha garantizado desde 2011 el suministro de todos los dispositivos médicos necesarios para la administración de los medicamentos cubiertos por el POS como lo son ahora todos los tipos de insulinas. No obstante, reciente evidencia científica ha demostrado que no todas las tecnologías disponibles ofrecen los mismos niveles de seguridad y eficacia, haciendo que las clásicas jeringas de insulina parezcan incluso ya no ser aceptables. (American Diabetes Association, 2004).

La hipoglicemia ha sido tradicionalmente reportada como una reacción adversa al medicamento (RAM) utilizado en el tratamiento de la diabetes ya sean éstos orales como metformina, glibenclamida, glicazida, sulfonilúrea, etc. o inyectables como la insulina o sus análogos. (Bernuy Rodríguez & Castillo Sayán, 2008) Con el paso del tiempo, este cuadro clínico se ha empezado a documentar con más detalle en pacientes insulino dependientes

como un problema de salud relacionado con el dispositivo médico usado para la administración del fármaco. (Kreugel G. , y otros, 2007).

Esta investigación propone evaluar la relación de costo-efectividad incremental (ICER) de los diversos dispositivos médicos utilizados en la administración subcutánea de insulina o sus análogos, para el tratamiento de la Diabetes Mellitus, en Colombia. La perspectiva planteada es la del tercer pagador, se elaboró un modelo árbol de decisión para los diversos dispositivos (desde la jeringa de insulina convencional de 100 UI (1mL) con aguja removible de 27 G x 13 mm, hasta la Aguja para PEN de 32 G x 4 mm). El horizonte temporal es de 1 año, por lo que no se aplican tasas de descuento. Como medidas de resultado se utilizó la incidencia de hipoglicemia severa como marcador de seguridad por ser el principal evento adverso relacionado con la enfermedad y estar directamente relacionado con el largo de la aguja usada para la administración subcutánea de hipoglucemiantes (insulina y sus análogos). La técnica de costeo utilizado fue la del caso tipo. Para evaluar la robustez del modelo se hizo un análisis de sensibilidad de tipo Montecarlo. Como umbral de costo-efectividad se utilizó un valor estimado de \$1'000.000,00 basado en el costo máximo de tratamiento de un desenlace de hipoglicemia severa.

2 Justificación

Un principio general de economía establece que las necesidades en salud pueden ser infinitas mientras que los recursos disponibles para atenderlas son cada vez más escasos. Una forma de evaluar si los recursos en salud están siendo bien invertidos es realizando evaluaciones económicas completas de las tecnologías sanitarias utilizadas en el contexto del sistema de salud propios de cada país. En efecto, considerar solo el costo unitario de una tecnología sanitaria dejando de lado su eficacia o seguridad es con frecuencia el error más costoso para un sistema de salud. (Chicaiza, 2009).

Por tal razón es imperativo que los tomadores de decisiones cuenten con información suficiente para calificar una tecnología sanitaria, compararla con la que esté vigente y establecer si la sociedad o el sistema de salud debe asumir lo que se está dispuesto a invertir de más por una tecnología sanitaria siempre que suponga mejor efectividad y/o seguridad.

Desde el punto de vista ético se ha criticado el balancear la salud con el dinero. Por lo mismo, es preciso aclarar que la evaluación económica en salud no se preocupa del dinero como tal, sino de los recursos. El dinero, en el contexto de la evaluación económica sólo debe constituirse en un medio para hacer medible los diferentes efectos sobre los recursos. (Diaz, 2005).

No se puede olvidar que los recursos en salud son cada vez más escasos. Ignorar este hecho no elimina la situación de escases y el resultado final puede constituir una asignación de recursos poco eficiente. Algo que claramente no es ético es ignorar las limitaciones en recursos económicos y que de esto se desprenda una toma de decisiones errónea que al final perjudique a la sociedad y haga inviable al sistema de salud. Por eso el pensamiento económico de los profesionales de la salud debe tener presente un enfoque salubrista para adoptar cualquier decisión, es decir que debe privilegiar el bien común sobre el particular, sin desatender los derechos individuales. Con esta meta se hace necesario eliminar todo despilfarro, y de esta forma liberar recursos para financiar todos los tratamientos efectivos y seguros, a una cada vez mayor proporción de la población que así lo requiera. (Rodríguez, 2004)

El avance del desarrollo tecnológico ofrece hoy en día alternativas seguras y efectivas para la aplicación de insulina. Se ha evolucionado desde la jeringa de 100 UI/1mL con aguja removible de 27 G x 13 mm y aguja para PEN de 29 G x 13 mm, hasta jeringas con aguja integrada de 31 G x 6 mm y agujas para PEN de 32 G x 4 mm. La evolución de estos dispositivos tiende a disminuir la longitud y el calibre de las agujas, mejorar aspectos como la exactitud de la medida, gracias a una escala más precisa en las jeringas de 50 y 30 UI, retirar los espacios muertos que suponen riesgo de interacciones medicamentosas y subdosificación del paciente especialmente si requieren dosis bajas de medicamento.

La hipoglicemia ha sido tradicionalmente reportada como una reacción adversa al medicamento (RAM) utilizado en el tratamiento de la diabetes. (Bernuy Rodríguez & Castillo Sayán, 2008) Sin embargo, con el paso del tiempo este cuadro clínico se ha empezado a documentar con más detalle en pacientes insulino dependientes como un problema de salud relacionado con el dispositivo médico usado para la administración del fármaco y la técnica de inyección utilizada, en especial por variaciones en la longitud de la aguja. (Kreugel G. , y otros, 2007)

El éxito de un tratamiento farmacológico no solo depende de la eficacia y seguridad del medicamento, factores asociados al uso como la adherencia al tratamiento por parte del paciente pueden incidir notablemente en el resultado final causando incluso otros problemas de salud. Para el caso del paciente diabético, el uso crónico de los hipoglucemiantes inyectables implica la utilización permanente de dispositivos médicos para su administración por lo que es de sumo interés evaluar la eficacia del proceso que involucra el uso de un dispositivo u otro en el paciente y el costo global que ellos representan para el sistema de salud.

Los resultados de una evaluación económica de las tecnologías sanitarias disponibles en el contexto colombiano para el tratamiento de la diabetes puede proveer al tercer pagador de una mejor herramienta para la toma de decisiones que estén enfocadas a las necesidades del paciente diabético como lo es la optimización de su farmacoterapia bajo las mejores condiciones de seguridad y efectividad posibles.

Por otra parte, no se han publicado evaluaciones económicas de los dispositivos médicos utilizados en el tratamiento de la diabetes en Colombia.

3 Planteamiento del Problema

La creciente complejidad de la farmacoterapia y la aparición de nuevos y más potentes fármacos es una situación cada vez más frecuente. (Cipolle, 1998) De hecho, la morbilidad relacionada con los medicamentos ha sido reconocida como un problema de gran magnitud en los sistemas sanitarios, tanto por sus repercusiones sociales y humanas, como por las implicaciones económicas que de ella derivan. (Cipolle, Strand, & Morley, El Ejercicio de la Atención Farmacéutica, 2000) No obstante lo ampliamente descrito para los problemas relacionados con medicamentos (PRM), poco se ha documentado respecto a los problemas de salud relacionados con el uso de dispositivos médicos y su impacto en la morbilidad y mortalidad de la población expuesta a su constante utilización. De esta materia se ocupa la Programa Nacional de Tecnovigilancia, con menos de una década de implementación. (Ministerio de Salud de Colombia, 2008)

En Colombia, tan solo a finales de la década pasada se reglamentó lo concerniente al régimen de registros sanitarios para dispositivos médicos (Ministerio de Salud de Colombia, 2007). Los problemas de salud relacionados con dispositivos médicos se documentan al INVIMA como evento adverso, cuando hay un daño potencial y por lo general se trata de incidentes antes de su uso (defectos de calidad), o incidente adverso cuando el problema aparece durante o después del uso del dispositivo médico: Dentro de lo que se reporta como incidente adverso se incluyen los problemas de bioseguridad donde el que manipula el dispositivo se expone a riesgos físicos y biológicos (punción y contaminación con sangre o fluidos del paciente).

Siendo la principal complicación asociada al tratamiento farmacológico de la diabetes, la hipoglicemia está considerada como evento asociado al dispositivo médico usado para administrarla, pues su aparición y severidad tiene estrecha relación con el riesgo de inyección intramuscular de la insulina y éste a su vez está estrechamente ligado a la longitud de la aguja del dispositivo que se usa para administrarla. (Gibney M. , Arce, Byron, & Hirsh, 2010).

Para el caso del paciente diabético, el uso crónico de los hipoglucemiantes inyectables implica la utilización permanente de dispositivos médicos para su administración, por lo que es interesante evaluar diferencias en términos de seguridad que involucra el uso de

un dispositivo u otro en el paciente y el costo global que esto representa para el sistema de salud.

Esta investigación propone usar la hipoglicemia severa como trazador de seguridad acordes con variaciones en la longitud de la aguja y comparar los costos del tratamiento de esta complicación para establecer su relación de costo-efectividad.

Conocer cuál es la razón de costo-efectividad de los diferentes dispositivos médicos disponibles en Colombia para el tratamiento de la diabetes puede ser útil para asignar recursos de forma adecuada con objeto de prevenir los desenlaces que pongan en riesgo la salud y calidad de vida del paciente diabético.

4 Objetivos

4.1 Objetivo General

Evaluar la relación de costo-efectividad de los dispositivos médicos disponibles en Colombia para la administración de insulina o sus análogos en el tratamiento de la Diabetes Mellitus, desde la perspectiva del tercer pagador, en el escenario del sistema de salud colombiano.

4.2 Objetivos Específicos

- Tipificar los dispositivos médicos utilizados en el tratamiento de la diabetes acorde con sus características técnicas e indicaciones aprobadas.
- Determinar la razón de costo-efectividad incremental para cada intervención disponible, desde la jeringa de insulina convencional de 100 UI (1mL) con aguja removible de 27 G x 13 mm, hasta la Aguja para PEN de 32 G x 4 mm.

5 Marco Teórico

5.1 Hipoglicemia como evento adverso en el tratamiento de la Diabetes

Los aspectos de seguridad de la terapia farmacológica en el tratamiento de la DM son materia de constante vigilancia por parte del equipo de salud y el paciente diabético, cada vez más involucrado con su terapia.

La edad del paciente, el género, el índice de masa corporal (IMC), volumen, dosis, tipo de insulina y técnica de inyección son variables identificadas que pueden impactar en la farmacocinética y farmacodinamia de la insulina. La técnica de inyección cubre un amplio rango de procedimientos realizados para facilitar la entrega consistente y menos dolorosa de insulina en el tejido SC, incluyendo la selección del sitio de inyección, el largo de la aguja, el ángulo de inserción y el uso de la técnica del pellizco. Los sitios anatómicos utilizados para inyección en el tejido SC incluyen la parte superior del brazo (área del tríceps), la parte antero-lateral del muslo, el abdomen y el cuadrante superior externo de las nalgas. (Gibney M. , Arce, Byron, & Hirsh, 2010)

La hipoglicemia ha sido tradicionalmente reportada como una reacción adversa al medicamento (RAM) utilizado en el tratamiento de la diabetes ya sean éste oral como metformina, glibenclamida, glicazida, sulfonilúrea, etc. o los inyectables como la insulina o sus análogos. (Bernuy Rodríguez & Castillo Sayán, 2008)

Sin embargo, con el paso del tiempo este cuadro clínico se ha empezado a documentar con más detalle en pacientes insulino dependientes como un problema de salud relacionado con el dispositivo médico usado para la administración del fármaco y la técnica de inyección utilizada. (Kreugel G. , y otros, 2007)

Desde la perspectiva de la farmacocinética, inyectar insulina en cercanía de los plexos capilares entre las capas de tejido adiposo y la fascia del tejido muscular involucra el riesgo de administrar la insulina directamente al músculo, lo que conlleva a una absorción más rápida y aumento del riesgo de hipoglicemia. Se ha demostrado que una inyección intramuscular (IM) de insulina NPH reduce su T50 de 10.3 a 5.3 horas. (Vaag, y otros, 1990)

Entre más profunda la inyección IM de la insulina, más rápido comienza su proceso de absorción, distribución, metabolismo y excreción, lo que produce un pico y un valle en su concentración plasmática y consecuentemente acorta la duración de su acción. (Gin & Hanaire, 2005)

Otros factores aumentan el riesgo de hipoglicemia además de la inyección IM como tal, por ejemplo: (1) Hacer ejercicio después de inyectarse, dado que se aumenta la circulación sanguínea en los músculos lo que acelera el proceso de absorción de la insulina inyectada en tejido muscular. (2) Inyectarse en sitios anatómicos donde la piel es muy delgada o ejercer presión hacia abajo al inyectar la insulina favorece que se atraviese el tejido SC y se termine por administrar sobre músculo. (Heinemann, 2002)

La incorrecta selección de los sitios y técnicas de inyección puede modificar los parámetros de absorción de la insulina, dando lugar al desacople de la carga máxima de glucosa y el pico de efecto de la insulina. Esto a su vez conduce a hiperglicemia imprevista y aumento del riesgo de hipoglicemia nocturna. (Strauss, De Gols, Hannet, Partanen, & Frid, 2002)

Con el uso de los análogos de la insulina es posible que el riesgo de hipoglicemia se atenúe, no obstante se ha reportado hipoglicemia por inyección IM de insulina glargina. La inyección de insulina dentro del tejido muscular es probablemente más frecuente en muslos y brazos de pacientes delgados, niños y ancianos. (Gin & Hanaire, 2005)

Estudios posteriores demostraron que el uso de agujas de 8 y 13 mm usados en este tipo de pacientes resulta en un riesgo inaceptable de inyección IM aun usando la técnica del pellizco y la aplicación en ángulo de 45°. (Hoffman P. , y otros, 2007)

La insulina ha sido convencionalmente administrada vía subcutánea mediante el uso de viales y jeringas. Los lapiceros (PEN) fueron desarrollados en los años 80 como un esfuerzo para facilitar la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. (Davis, Christensen, Nystrom, Foral, & Destache, 2008)

La adherencia a la terapia de insulina es un factor de mayor relevancia para alcanzar control glicémico. Lo cual a su vez ha demostrado marcada reducción en la progresión de complicaciones microvasculares en pacientes con DM. (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993)

Para que la insulina administrada ejerza sus efectos farmacológicos dentro de los patrones previsibles de su farmacocinética debe ser administrada exactamente en el tejido subcutáneo. Para maximizar la seguridad y eficacia deben tenerse en cuenta tres aspectos fundamentales en la técnica de inyección: 1) la utilización de la aguja de menor longitud posible; 2) el uso de la técnica del pellizco y 3) el ángulo de aplicación que varía entre 45° y 90°, conforme a la situación clínica del paciente y el lugar de aplicación. (Pimazoni, 2013)

La hipoglicemia puede ser leve, moderada y severa según disminuya el nivel de glucosa en sangre. Se clasifica como hipoglicemia severa si la glucosa sérica llega a niveles > 20 mg/dl; moderada > 35 md/dl y leve > 50 ml/dl. Se considera que la hipoglicemia severa es un estado de salud grave toda vez que ocasiona desmayos, coma, convulsiones o alteraciones neurológicas que impiden que el paciente pueda autotratarse, necesitando ayuda de terceros y asistencia sanitaria de urgencia. Cuando la hipoglicemia es moderada, el paciente cursa con síntomas como visión borrosa, sudoración en las manos, confusión, ansiedad y temblores, sufre evidente alteración de la función motora, pero está suficientemente alerta para el autocuidado. En las hipoglicemias leves, el paciente siente necesidad de consumir alimentos (glucosa) pero no presenta afectación neurológica. Las hipoglicemias moderadas y leves rara vez requieren el uso de asistencia médica y se resuelve normalmente tras el consumo de un alimento dulce o una bebida azucarada. (Murillo, Fernández-Llinós, & Tuneu, 2005)

5.2 Hipoglicemia como trazador de costo-efectividad en Diabetes

Como se ha discutido, los eventos leves y moderados de hipoglicemia son mayormente tratados en casa o en el trabajo por amigos, familiares o colegas y no requieren asistencia de servicios médicos de emergencia, por lo que los casos tratados en un hospital o servicio de urgencias son considerados la punta del iceberg. No obstante, el estudio DARTS (Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland) recopiló información prospectiva de una base de datos de seguimiento clínico a 8.655 pacientes con diabetes tratados de forma ambulatoria, en ambulancias y en servicios de urgencias hospitalarias. (Leese, y otros, 2003)

Definida como glucosa sérica < 20 mg/dl, la hipoglicemia severa es tratada con glucagón o dextrosa por vía endovenosa, para lo cual el paciente requiere una atención médica y de

enfermería, en otras palabras, el uso de recursos del sistema de salud por utilización de ambulancia medicalizada, admisión en urgencias, hospitalización, interconsulta a especialistas, pruebas de laboratorio, medicamentos y dispositivos médicos. (Murillo, Fernández-Llinós, & Tuneu, 2005)

Entre las complicaciones de la hipoglicemia severa se encuentran:

- Síndrome de hiperglucemia post-hipoglucemia o efecto Somogy, debido a la respuesta contra insular ante la hipoglicemia.
- Precipitación de accidentes cardiovasculares agudos (infarto agudo de miocardio (IAM), isquemia periférica en miembros inferiores y accidente cerebro vascular (ACV)
- Aparición de hemorragias retinianas en pacientes con retinopatía previa
- Encefalopatía hipoglicémica o daño permanente de la corteza cerebral por episodios repetidos de hipoglicemia severa.

El estudio de Leese y colaboradores encontró una incidencia de hipoglicemia severa similar en pacientes diabéticos tipo 1 y 2 (11,5% y 11,8% respectivamente) cuando son tratados con insulina, mientras que los pacientes tratados con fármacos orales (metformina o sulfonilureas) tienen mucha menor incidencia (0,9% y 0,05%). Por otra parte, 1 de cada 10 pacientes tratados con insulina padecieron al menos un evento de hipoglicemia severa que requirió el uso del sistema de salud, 1 de cada 3 casos fue resuelto en ambulancia medicalizada y solo 1 de cada 4 fue admitido en el servicio de urgencias. Los hallazgos de este estudio muestran que el tratamiento de la hipoglicemia severa implica costos para el sistema de salud que oscilan entre £89 y £218, por cada caso tratado.

El estudio de Zhang y col es una revisión sistemática que identifica la magnitud de la carga de hipoglicemia en DM tipo 2, estima los costos directos e indirectos asociados y analiza las perspectivas del paciente en términos calidad de vida (QOL), índice de satisfacción sobre el tratamiento (TSQM), e índice de miedo a la hipoglicemia (HFS). Se encontró que la hipoglicemia tiene un efecto negativo sobre la calidad de vida usando instrumentos estandarizados como (EQ-5D, SF-36); se estimó una notable pérdida de la productividad especialmente en los casos de hipoglicemia severa (6,6 días de trabajo perdidos) con el subsecuente costo indirecto por disminución de la capacidad productiva (€ 1.110). El costo anual por paciente atribuible a hipoglicemia oscila los USD 620 en los pacientes que usan

PEN y los USD 1.500 en los que usan jeringa y vial. El costo calculado por episodio hipoglicemia se estimó en € 26 para los casos leves, € 335 para los moderados y € 2.800 por cada caso de hipoglicemia severa. (Zhang, y otros, 2010)

Siendo la principal complicación asociada al tratamiento farmacológico de la diabetes, la hipoglicemia está considerada como evento asociado al dispositivo médico usado para administrarla, pues su aparición y severidad tiene estrecha relación con el riesgo de inyección intramuscular de la insulina y éste a su vez está estrechamente ligado a la longitud de la aguja del dispositivo que se usa para administrarla. (Gibney M. , Arce, Byron, & Hirsh, 2010)

En consecuencia, para evaluar la relación de costo-efectividad de las diferentes alternativas, se puede establecer la incidencia de hipoglicemia severa como trazador de seguridad según cambios en el dispositivo médico y para este caso, variación en la longitud de la aguja y su relación con la inadvertida inyección intramuscular de insulina, que es causa comprobada de este evento adverso.

6 Metodología

Se siguió la metodología descrita en el manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud de IETS. (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014)

6.1 Problema de Decisión – Pregunta PICO

- **Población Objetivo:**

Pacientes con diabetes mellitus que requieran inyección por vía SC de insulina o sus análogos.

- **Tecnologías en Salud (Intervención y Comparadores):**

Se comparan la jeringa de insulina convencional de 100 UI (1mL) con aguja removible de 27 G x 13 mm, con jeringa de insulina sin espacio muerto y aguja integrada de 8 y 6 mm y Aguja para PEN de 8 mm, 5 mm y 4 mm

- **Desenlace a estudiar (Outcome):**

Eventos de Hipoglicemia severa asociados al dispositivo médico utilizado.

6.2 Horizonte Temporal

El horizonte temporal de la evaluación económica será de un año.

6.3 Perspectiva de la evaluación económica

Se evaluará la perspectiva del tercer pagador en marco del sistema de salud de Colombia.

6.4 Tasa de descuento

Dado que el horizonte temporal de los datos es 1 año, no se aplicarán descuentos.

6.5 Desenlaces y valoración:

La unidad de resultado planteada es el Evento Adverso (Hipoglicemia Severa) asociado al dispositivo de administración de insulina. Se compararán las diversas tecnologías sanitarias disponibles en el mercado local. A pesar de que la diabetes se considera enfermedad crónica, la medida de resultado (hipoglicemia severa) es un evento agudo, por lo cual se puede ajustar su análisis bajo un modelo de árbol de decisión. Como umbral de

costo-efectividad se utilizará un valor de \$ 1'000.000,00 correspondiente al máximo costo de tratamiento de un evento de hipoglicemia severa desde la perspectiva del sistema de salud.

6.6 Costos

Para los costos de los dispositivos médicos se utilizarán los precios de compra del tercer pagador. Para los costos del tratamiento de la hipoglicemia severa ya sean Ambulancia Medicalizada o Urgencias Hospitalarias en una IPS, se utilizará el manual tarifario SOAT del año 2015. Se utilizará la técnica de costeo del caso tipo, que consiste en plantear un caso hipotético para cada uno de los desenlaces y costear cada uno de los procedimientos, insumos y medicamentos utilizados. Se consultó con expertos clínicos y una guía de práctica clínica para la configuración de los esquemas de tratamiento.

6.7 Construcción del modelo de decisión

Tanto los costos totales como los datos de utilizados en el modelo de decisión son tabulados. Para el caso de las probabilidades se hace la respectiva referencia bibliográfica y para los costos totales se anexa la correspondiente estructura de cada uno de ellos. Se ejecuta el modelo de decisión en el software TreeAge®, para lo cual se siguieron las indicaciones del manual de usuario del mismo. Los resultados esperados son: índice de costo-efectividad, índices de costo-efectividad incrementales, gráficos de costo-efectividad y análisis de sensibilidad.

6.8 Análisis de sensibilidad:

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad determinístico o univariado en el cual se comparan las dos mejores alternativas con el fin de evaluar de qué forma la dispersión de los datos puede afectar el ICER.

El análisis de sensibilidad estocástico se hizo por medio de una simulación de Montecarlo en el cual una cohorte hipotética de pacientes pasa a través de los diferentes estados del modelo, con un generador de números aleatorios, que determina lo que le ocurre al paciente en cada ciclo del modelo. Los resultados agregados de todos los pacientes de la cohorte permiten la obtención de valores promedio para los distintos parámetros estudiados, así como medidas de dispersión de los mismos.

Los análisis de sensibilidad se ejecutaron en el software TreeAge®, para lo cual se siguieron las indicaciones del manual de usuario del mismo.

6.9 Análisis y discusión de resultados:

Se llevó a cabo un análisis con base en los costos, unidades de resultado (evento adverso), razones de costo efectividad incremental y análisis de sensibilidad. También se especifican las limitaciones del estudio realizado. Se compararán los resultados con los obtenidos en estudios similares. (Leese, y otros, 2003), (Zhang, y otros, 2010) y (Rubio Terrés, y otros, 2013)

7 Resultados

7.1 Caracterización de los Dispositivos Médicos para el tratamiento de la DM en Colombia

Desde de la implementación de la Ley 100 hacia la década de los 90, el Plan Obligatorio de Salud (POS) garantiza el suministro de insulina o sus análogos al paciente diabético, sin embargo el suministro de los dispositivos médicos requeridos para la administración del medicamento era deficiente o incluso inexistente, lo que dejó en manos del paciente la decisión de selección y compra de las jeringas requeridas para la administración de la insulina. Sin embargo, muchas decisiones dentro del sistema de salud escapan al seguimiento médico.

Para fines del siglo XX en Colombia se impulsó el uso de los PEN, para ello la industria farmacéutica donó a los usuarios los PEN con los cartuchos de insulina, pero se desentendió del suministro de las AGUJAS PARA PEN, elemento desechable indispensable que debe cambiarse tras cada dosis administrada. Ha sido ampliamente demostrado que el re-uso de agujas y la falta de rotación del sitio de inyección, no solo causa pérdida de efectividad por deterioro de la aguja, sino que además ocasiona problemas de salud al paciente como la lipodistrofia. (Vadar & Kizilci, 2007)

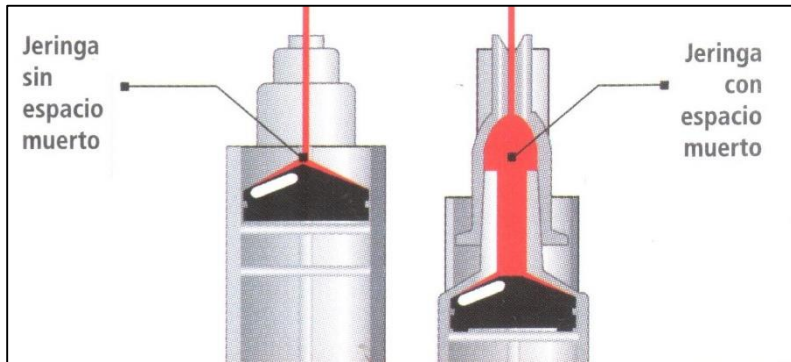
Desde 2011 el sistema de salud colombiano ha garantizado el suministro de todos los dispositivos médicos necesarios para la administración de los medicamentos cubiertos por el POS como lo son ahora todos los tipos de insulinas. (Ministerio de Salud de Colombia, 2011) Esto ha dejado en el pasado los problemas de la cadena de suministro pues hoy en día el médico puede prescribir el medicamento y los elementos en la cantidad y calidad requeridos para su correcta administración, lo cual incluye: (1) Jeringa de Insulina o Aguja para PEN, (2) Toalla humedecida en Alcohol Isopropílico al 70% o cualquier otro desinfectante apropiado y (3) Elementos para el desecho seguro de los residuos, tales como bolsas rojas y recolectores de corto-punzantes.

Comenzando con la primera jeringa diseñada específicamente para administrar insulina en 1924, la tecnología ha progresado desde jeringas hechas en vidrio a polímeros

desechables, agujas cada vez más cortas y delgadas, lapiceros (PEN) y agujas para PEN, e introduciendo año tras año bombas de insulina cada vez más sofisticadas. Del mismo modo, con el tiempo se ha probado que la técnica de inyección y la adherencia al tratamiento son aspectos fundamentales para garantizar el adecuado suministro de insulina y reducir el malestar del paciente. Aspectos a considerar cuando se selecciona la mejor tecnología para inyectar insulina a un paciente diabético involucran múltiples variables como la edad, el sexo, la presencia de discapacidad visual, el IMC, entre otros. (Hirsh, Gibney, Albanese, & Qu, 2010)

Es importante reconocer las diferencias técnicas entre las alternativas disponibles, por lo que se presentan a continuación algunas características particulares diferentes a la longitud de la aguja, pero de especial interés por su injerencia en la eficacia del dispositivo:

Espacio Muerto: Es el volumen de medicamento retenido por una jeringa convencional de aguja removible luego de ser utilizada, que comprende el espacio entre el émbolo y la punta de la aguja. En la práctica, corresponde a una cantidad entre 4 – 7 UI de insulina, lo cual puede corresponder a la mitad de la dosis de un niño o un adulto joven que inicia insulino terapia, lo que causa subdosificación. Desde la perspectiva del tercer pagador, esta característica involucra desperdicio de medicamento pues cada dosis medida guarda entre 4 y 7 UI de insulina, lo cual implica entre 4 y 7 viales (10.000/vial de 10 ml) al año teniendo en cuenta una media de 1000 dosis al año (2.7 dosis/día). La tecnología de fabricación ha avanzado para entregar al paciente jeringas con aguja integrada (sin espacio muerto), por lo que no existe razonamiento médico para seguir utilizando este tipo de jeringas convencionales. La **Figura 1** muestra la diferencia entre las jeringas con espacio muerto frente a la jeringa con aguja integrada.

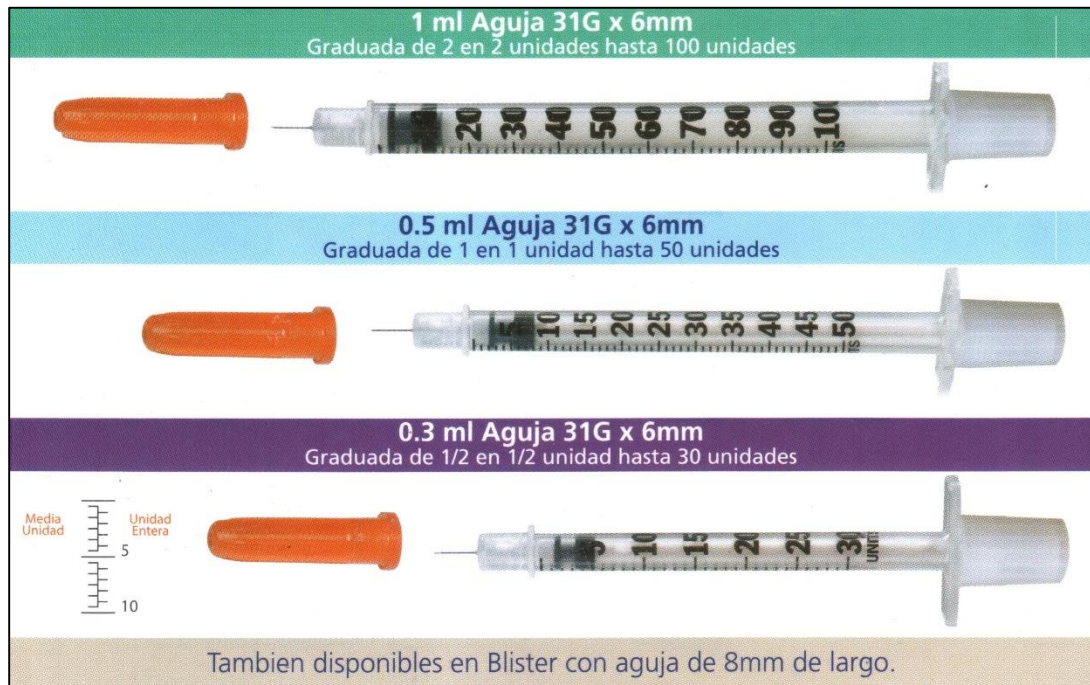
Figura 1. Jeringa sin y con espacio muerto

Fuente: (Federación Diabetológica Colombiana, 2015)

Precisión de la medida: Esta característica le confiere al paciente la facultad de medir la dosis de insulina, pues la escala tradicional de una jeringa de 100 UI va de 2 en 2 UI, lo que impide medir con exactitud dosis impares (p. Ej: 15 UI, con una jeringa de 100 UI se pueden medir 14 o 16 UI). El mercado Colombiano tiene disponibles jeringas de 50 UI con escala graduada de 1 en 1 UI con aguja integrada de 6 mm (en la presentación auto contenida de bolsa por 10 jeringas) y con aguja integrada de 8 mm (en la presentación en Blíster por 1 jeringa). La jeringa de 30 UI con escala graduada de $\frac{1}{2}$ en $\frac{1}{2}$ UI conserva las mismas cualidades de aguja de 6 y 8 mm de acuerdo a su presentación. La **Figura 2** muestra las diferentes escalas de este tipo de jeringas. Dependiendo de la cantidad de insulina a dosificar se debe escoger la jeringa que mejor se adapte. Dosis entre 1 y 25 UI deben medirse con jeringa de 30 UI, dosis entre 25 y 45 UI deben medirse con jeringa de 50 UI y dosis entre 45 y 100 UI deben medirse con jeringa de 100 UI.

Re-uso de jeringas o agujas para PEN: A pesar que está prohibida la reutilización de dispositivos estériles, ya sea por desconocimiento o por falta de aprovisionamiento, los pacientes diabéticos sufren las consecuencias de no seguir esta recomendación. Después de una inyección la aguja de la jeringa o el PEN puede doblarse y formar una especie de gancho que desgarrar y lastima la piel provocando una inyección dolorosa. La punta de una aguja reutilizada puede volverse débil, y dejar fragmentos dentro de la piel si se fragmenta en el momento de la inyección. El re-uso de agujas aumenta el riesgo de infecciones y aumenta el riesgo de generar nódulos de grasa en los sitios de inyección, lo que reduce su capacidad de absorción. Estos micro traumas sumados a una inadecuada rotación de las zonas de inyección producen nódulos denominados lipodistrofias, lo que se traduce en un mal control de la enfermedad y un mayor gasto de UI por dosis.

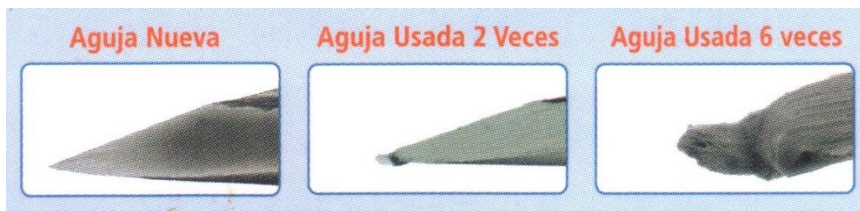
Figura 2. Jeringas con aguja integrada y diferentes escalas de precisión



Fuente: (Federación Diabetológica Colombiana, 2015)

La **Figura 3** muestra una imagen ampliada de una aguja para PEN nueva y después de 1 y 2 y 6 usos. Se observa cómo la aguja se puede deformar en la punta por usos repetidos, teniendo en cuenta que un paciente se puede inyectar de 1 a 4 veces al día este factor de riesgo aumenta considerablemente.

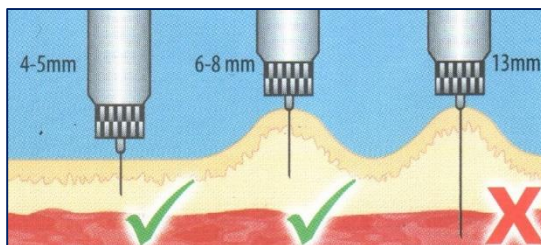
Figura 3. Fotografía ampliada 100 X de la punta de una aguja para PEN de 31 G y 5 mm



Fuente: (Federación Diabetológica Colombiana, 2015)

Técnica de Administración y elección de la longitud de aguja adecuada: Existe abundante información proveniente de estudios clínicos que ha permitido que las asociaciones médicas y de pacientes con DM adopten recomendaciones específicas para cada tipo de paciente. (Federación Diabetológica Colombiana, 2015) Aspectos fundamentales como: rotación de la zona de inyección, almacenamiento y alistamiento de la insulina, uso apropiado del dispositivo, técnica del pellizco y desecho seguro del material corto-punzante son integrados en el documento que es usado por educadores en diabetes para instruir al paciente diabético en una práctica segura y adecuada a sus necesidades particulares. La **Figura 4** muestra cómo utilizar correctamente cada dispositivo y si requiere o no el uso de la técnica del pellizco. Se percibe que la aguja de 13 mm es insegura aun usando la técnica del pellizco, pues logra atravesar el tejido subcutáneo y llega al tejido muscular. Con la aguja de 4 y 5 mm no es necesario usar la técnica de pellizco, mientras que esta recomendación persiste para agujas de 6 y 8 mm de largo. Sin embargo, cada paciente debe considerar que el grosor del tejido SC varía de acuerdo a edad, IMC, género y lugar anatómico.

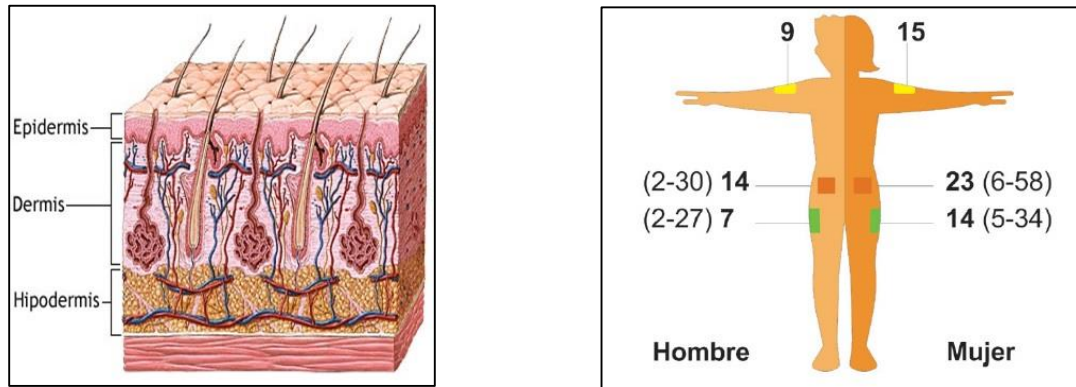
Figura 4. Uso de técnica apropiada acorde al largo de la aguja



Fuente: (Federación Diabetológica Colombiana, 2015)

La **Figura 5** ilustra en resumen los hallazgos del estudio de (Gibney M. , Arce, Byron, & Hirsh, 2010) en cuanto al grosor (mm) del tejido subcutáneo (Hipodermis) y su variación acorde con el género y el sitio anatómico. Acorde con ese estudio, el grosor medio de la piel (epidermis+dermis) es 2mm (con un mínimo de 1,2 mm y un máximo de 3,0 mm) independiente de cualquier otra variable.

Figura 5. Capas de la piel y Grosor (mm) del Tejido Subcutáneo en Adultos



Fuente: (Federación Diabetológica Colombiana, 2015)

En la actualidad el mercado colombiano dispone de diversas marcas y características en lo que se refiere a jeringas para administración de insulina, agujas desechables para lapicero (PEN). Hoy en día se prohíbe la reutilización de dispositivos desechables y por lo tanto quedó en desuso la jeringa de vidrio. A la fecha, todas las jeringas o demás cortopunzantes deben ser hechas de polímeros como el polipropileno, libres de látex y esterilizadas por medios químicos (óxido de etileno) o mediante radiación ionizante. También están disponibles las bombas de infusión. La **Tabla 1** presenta un resumen de los dispositivos médicos para administrar insulina que tienen registro sanitario vigente a la fecha de consulta. (INVIMA, 2016)

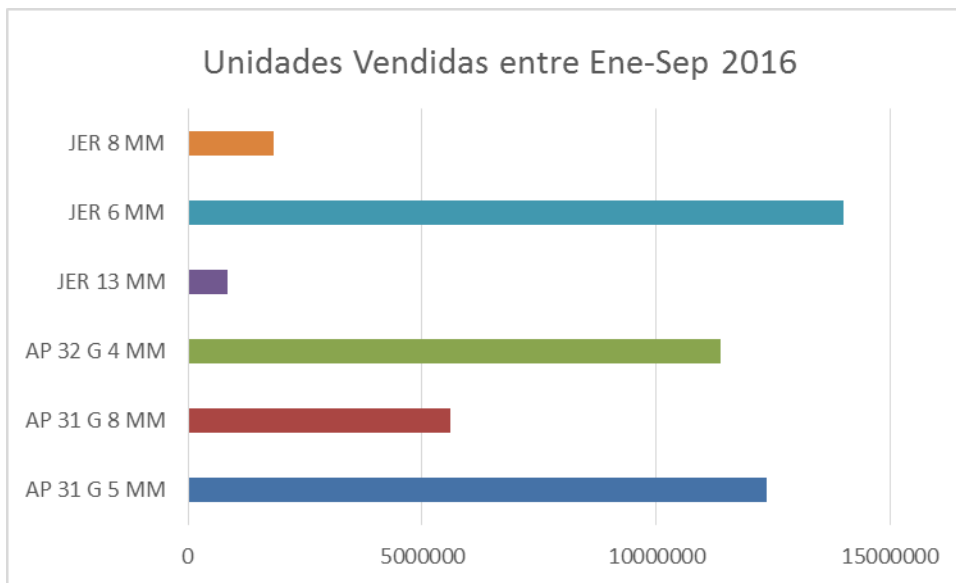
Tabla 1. Dispositivos médicos para tratamiento de DM disponibles en Colombia

Descripción Técnica	Importadores o Fabricantes con Registro INVIMA vigente
Dispositivos convencionales (comparador de base)	
Jeringa 100 UI con aguja removible 27 G x 13 mm (*)	NIPRO, NUBENCO, ALFASAFE, BD, MEDISPRO
Jeringas sin espacio muerto y aguja integrada	
Jeringa 100 UI con aguja integrada 30 G x 13 mm	BD; NIPRO
Jeringa 100 UI con aguja integrada 30 G x 8 mm	BD; NIPRO
Jeringa 100 UI con aguja integrada 31 G x 6 mm	BD; NIPRO
Jeringa 50 UI con aguja integrada 31 G x 8 mm (*)	BD; NIPRO
Jeringa 50 UI con aguja integrada 31 G x 6 mm	BD; NIPRO
Jeringa 30 UI con aguja integrada 31 G x 8 mm	BD; NIPRO
Jeringa 30 UI con aguja integrada 31 G x 6 mm (*)	BD; NIPRO
Agujas para PEN	
Aguja para PEN 31 G x 8 mm (*)	BD; NIPRO
Aguja para PEN 31 G x 5 mm (*)	BD; NIPRO
Aguja para PEN 32 G x 4 mm (*)	BD
Otros Dispositivos	
Jeringa de Bioseguridad 50 UI con aguja integrada 30 G x 8 mm	BD
Jeringa de Bioseguridad 30 UI con aguja integrada 31 G x 8 mm	BD
Aguja de Bioseguridad para PEN 31 G x 8 mm	BD
Aguja de Bioseguridad para PEN 31 G x 5 mm	BD
Bomba de Infusión	MEDTRONIC

Para la evaluación económica se seleccionan (*) los dispositivos de acuerdo al largo de aguja, descartando aquellos en los que se repita esta característica, por ejemplo entre jeringas con aguja de 6 mm se escoge la jeringa 30 UI por ser la de mayor uso en pediatría (dosis bajas); en jeringa con aguja de 8 mm, se escoge la de 50 UI. A la fecha ya no existe registro sanitario vigente para la Aguja para PEN de 29G y 13 mm, por lo que no se considera para el estudio. Se excluyen del análisis los dispositivos de bioseguridad y las bombas de infusión por ser monopolio de un solo proveedor o por no tener mayor penetración en el mercado local. Se evalúan por aparte Jeringas para Insulina y Agujas para PEN ya que esta característica puede ser excluyente por la presentación comercial de las insulinas, puesto que no todas incluyen ambas presentaciones.

Comportamiento del mercado: Información basada en el número de unidades vendidas de un importador con alta participación en el mercado, muestran que en los 3 primeros trimestres de 2016 se entregaron al mercado más de 45 millones de unidades de dispositivos médicos para aplicación de insulina donde el 64% corresponden a Agujas para PEN y el 36% a Jeringas en todas sus categorías. La **Gráfica 1** ilustra el volumen de unidades vendidas por un importador en los 3 primeros trimestres de 2016, donde el mayor número de unidades vendidas al canal institucional corresponde a los de menor longitud en la aguja (4, 5 y 6 mm). (Mejías, 2016)

Gráfica 1. Unidades Vendidas por un importador en los primeros 3 trimestres de 2016



7.2 Estructura de costos y probabilidades para abordar la evaluación económica

7.2.1 Costos Unitarios de los Dispositivos incluidos en el estudio

La **Tabla 2** muestra los costos mínimo, medio y máximo de los dispositivos a evaluar. Los precios de venta son consultados para el canal institucional con margen estimado del 50% de intermediación hacia el sistema de salud o tercer pagador (Mejías, 2016)

Tabla 2. Costo Unitario de los dispositivos médicos en DM

Dispositivo Médico	Precio Mínimo	Precio Medio	Precio Máximo
Jeringa 100 UI con aguja removible 27 G x 13 mm	\$ 316,50	\$ 478,50	\$ 570,00
Jeringa 50 UI con aguja integrada 31 G x 8 mm	\$ 460,00	\$ 610,00	\$ 680,00
Jeringa 30 UI con aguja integrada 31 G x 6 mm	\$ 480,00	\$ 630,00	\$ 700,00
Aguja para PEN 31 G x 8 mm	\$ 550,00	\$ 650,00	\$ 735,00
Aguja para PEN 31 G x 5 mm	\$ 620,00	\$ 695,00	\$ 785,00
Aguja para PEN 32 G x 4 mm	\$ 655,00	\$ 745,00	\$ 840,00

7.2.2 Probabilidad de generar evento adverso según longitud de la aguja

El riesgo de inyección IM acorde con el largo de las agujas describen ampliamente (Strauss, De Gols, Letondeur, Matyjaszczyk, & Frid, 2002); mientras que Kruegel y col establecen la relación directa entre inyección IM de insulina y evento de hipoglicemia (Kruegel G. , y otros, 2007). Dado que no todas los eventos de hipoglicemia son severos, se usará el valor del estudio DARTS que define la incidencia de hipoglicemias severas (HS) que requieren el uso del sistema de salud en **11.7%** para ambos tipos de diabetes (Leese G. , y otros, 2003). La **Tabla 3** muestra la probabilidad de inyección intramuscular (IM) en relación con la longitud de la aguja del dispositivo a usar. (Gibney M. , Arce, Byron, & Hirsh, 2010).

Tabla 3. Probabilidad de Inyección IM acorde a variaciones en el largo de aguja

Variable	Mínimo	Media	Máximo
Aguja de 13 mm	41,3553%	45,9503%	50,5453%
Aguja de 8 mm	13,7831%	15,3146%	16,8461%
Aguja de 6 mm	5,1407%	5,7119%	6,2831%
Aguja de 5 mm	1,6391%	1,8212%	2,0033%
Aguja de 4 mm	0,3725%	0,4139%	0,4553%

7.2.3 Costos de las intervenciones para tratamiento de Hipoglicemia severa

Se realizó consulta del manual tarifario y guías de manejo clínico para la descripción de caso tipo en los procedimientos utilizados que implican consumo de recursos del sistema de salud. Los esquemas de tratamiento (**Tablas 4 y 5**) están basados en protocolos y guías de manejo clínico. (Colombiana de Salud SAS, 2015), los precios de intervenciones, medicamentos y dispositivos se basan en la tarifa SOAT 2015. (Urrego, 2016)

Tabla 4. Costo de tratamiento de Hipoglicemia Severa en Ambulancia Medicalizada

Evento	Mínimo	Caso Base	Máximo
Servicio de Ambulancia Medicalizada	\$ 213.000,00	\$ 284.000,00	\$ 355.000,00
Consulta Médica Ambulatoria	\$ 15.000,00	\$ 20.000,00	\$ 25.000,00
4 bolsas x 500 ml de Dextrosa al 10% en AD	\$ 9.000,00	\$ 12.000,00	\$ 15.000,00
Dispositivos médicos para venopunción	\$ 12.000,00	\$ 16.000,00	\$ 20.000,00
Tiras de Glucometría	\$ 3.000,00	\$ 4.000,00	\$ 5.000,00
Total	\$ 252.000,00	\$ 336.000,00	\$ 420.000,00

Tabla 5. Costo del Tratamiento de Hipoglicemia Severa en Urgencias de un Hospital

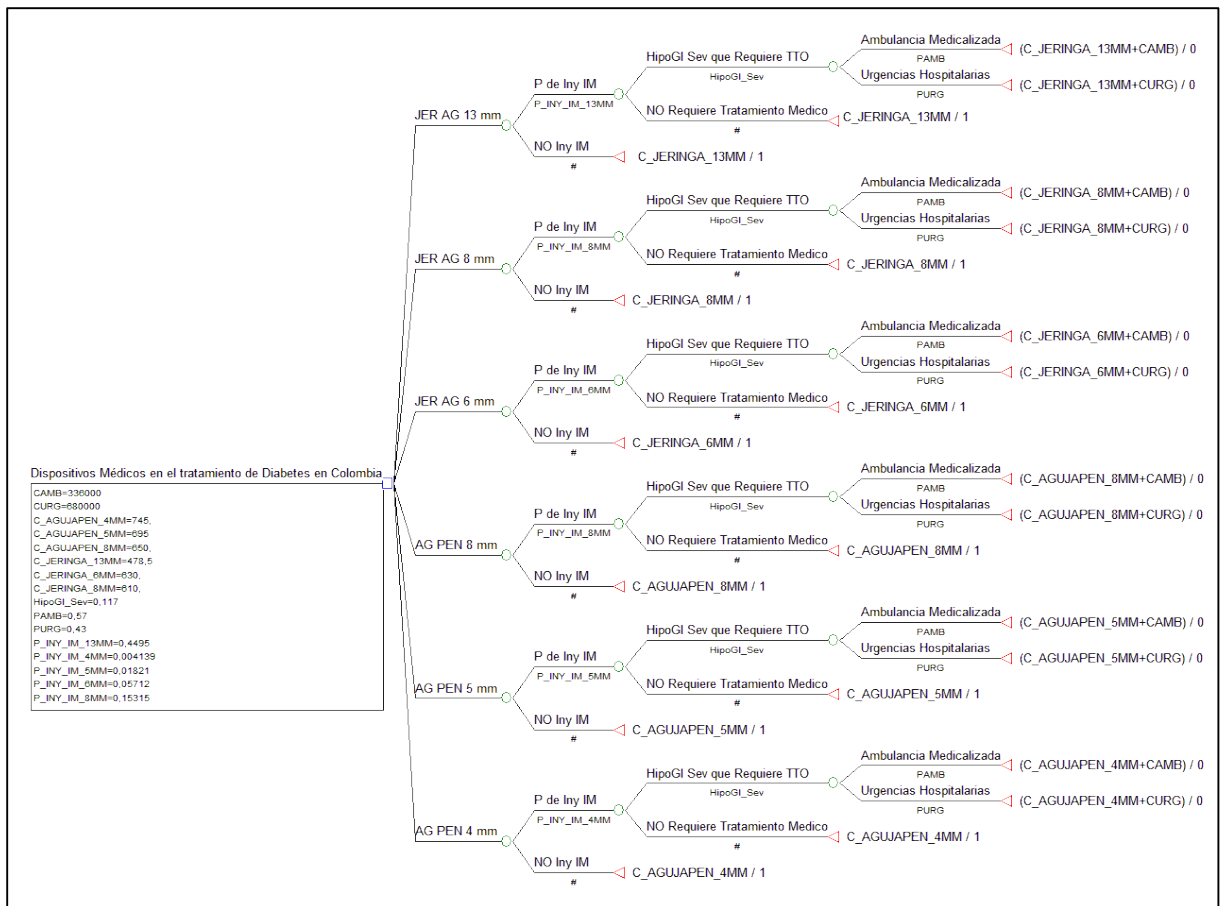
Evento	Mínimo	Caso Base	Máximo
Ocupación cama en Urgencias x 24 horas	\$ 267.000,00	\$ 356.000,00	\$ 445.000,00
Dispositivos médicos para venoclisis	\$ 21.000,00	\$ 28.000,00	\$ 35.000,00
Consulta a especialista	\$ 27.000,00	\$ 36.000,00	\$ 45.000,00
Pruebas de laboratorio (Glucosa en sangre)	\$ 36.000,00	\$ 48.000,00	\$ 60.000,00
Dextrosa al 50% en AD	\$ 12.000,00	\$ 16.000,00	\$ 20.000,00
Glucagón 1 mg	\$ 147.000,00	\$ 196.000,00	\$ 245.000,00
Total	\$ 510.000,00	\$ 680.000,00	\$ 850.000,00

7.3 Análisis de Costo-Efectividad

La **Gráfica 2** representa el modelo de árbol de decisión diseñado para el análisis en el software TreeAge® versión 2009. Se evalúan 6 tipos de dispositivos (3 Jeringas y 3 agujas para PEN). Las variables que determinan diferentes resultados son la probabilidad de inyección IM y los costos de cada dispositivo. Se definen como constantes las probabilidades de que se presente un evento de hipoglicemia severa (**11.7%**) y de cada uno de los desenlaces si hay hipoglicemia severa (**57%**) para Ambulancia Medicalizada y (**43%**) para Urgencias Hospitalarias. Estas variables se toman del estudio de (Leese G. , y otros, 2003).

La efectividad de las alternativas se expresa como un valor inverso a la probabilidad de que generen el desenlace de hipoglicemia severa que consume recursos del sistema de salud, es decir que el modelo calificará como más efectiva a la alternativa más segura en función de evitar el desenlace estudiado.

Gráfica 2. Árbol de decisión modelado en TreeAge®



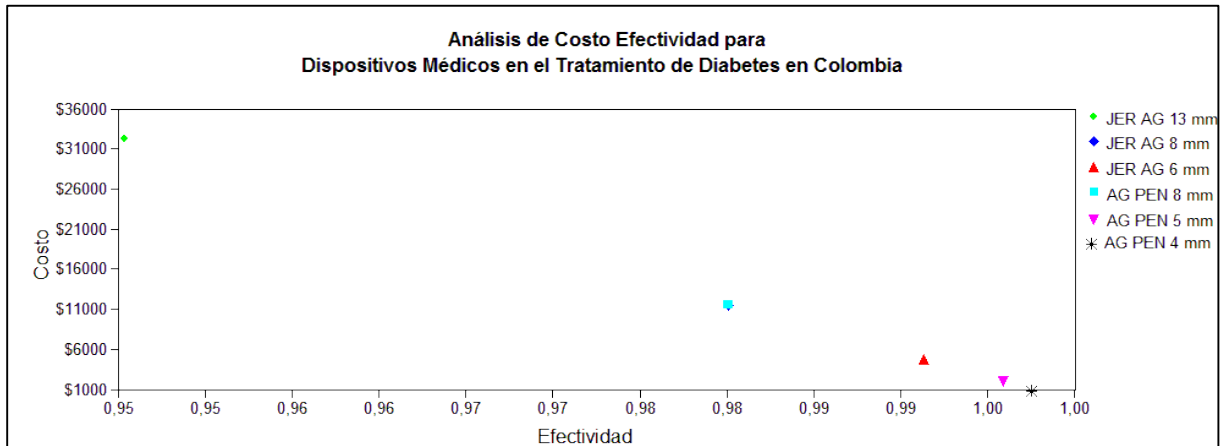
La **Tabla 6** presenta los costos y efectividades incrementales calculadas por el modelo de árbol de decisión en TreeAge® donde sobresale la AGUJA PARA PEN 4 MM como estrategia dominante sobre las demás alternativas. El valor del ICER calculado en consecuencia da negativo para las demás alternativas pues ofrecen menor efectividad a mayor costo. Se puede afirmar que la elección de la alternativa dominante aporta ahorros al sistema

Tabla 6. Razón de Costo/Efectividad Incremental (ICER)

Estrategia	Costo	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	C/E	ICER
Aguja para pen 4 mm	\$1.038,00		0,9995		\$1.038,52	
Aguja para pen 5 mm	\$1.984,00	\$ 946,00	0,9979	- 0,0016	\$1.988,52	-\$ 591.250,00
Jeringa con aguja 6 mm	\$4.673,00	\$3.635,00	0,9933	- 0,0046	\$4.704,52	-\$ 790.217,39
Jeringa con aguja 8 mm	\$ 11.449,00	\$ 10.411,00	0,9821	- 0,0112	\$ 11.657,67	-\$ 929.553,57
Aguja para pen 8 mm	\$ 11.489,00	\$ 10.451,00	0,9821	- 0,0112	\$ 11.698,40	-\$ 933.125,00
Jeringa con aguja 13 mm	\$ 32.291,00	\$ 31.253,00	0,9464	- 0,0357	\$ 34.119,82	-\$ 875.434,17

En la **Gráfica 3** se expresa la relación de Costo/Efectividad de cada alternativa. De donde se resalta que la estrategia dominante es Aguja para PEN de 4 mm pues tiene la mayor efectividad (menor tasa de hipoglicemia severa asociada) al menor costo total. Dentro de las Agujas para PEN, la Aguja de 5 mm ocupa el segundo lugar siendo más efectiva que la Aguja para PEN de 8 mm para prevenir el desenlace estudiado. El tercer dispositivo más costo/efectivo es la Jeringa con Aguja de 6 mm, seguida de la Jeringa con aguja de 8 mm que apenas cuesta un poco menos que la aguja para PEN de 8 mm, teniendo la misma efectividad. De todas las estrategias, la menos costo-efectiva es la JERINGA CON AGUJA DE 13 mm, pues tiene mayor probabilidad de inyección IM, por lo tanto mayor probabilidad de generar hipoglicemia severa. A pesar de tener el menor costo medio de todas las alternativas evaluadas es la menos costo/efectiva pues tiene mayor costo asociado al uso, dado que tiene mayor probabilidad de consumir recursos del sistema de salud.

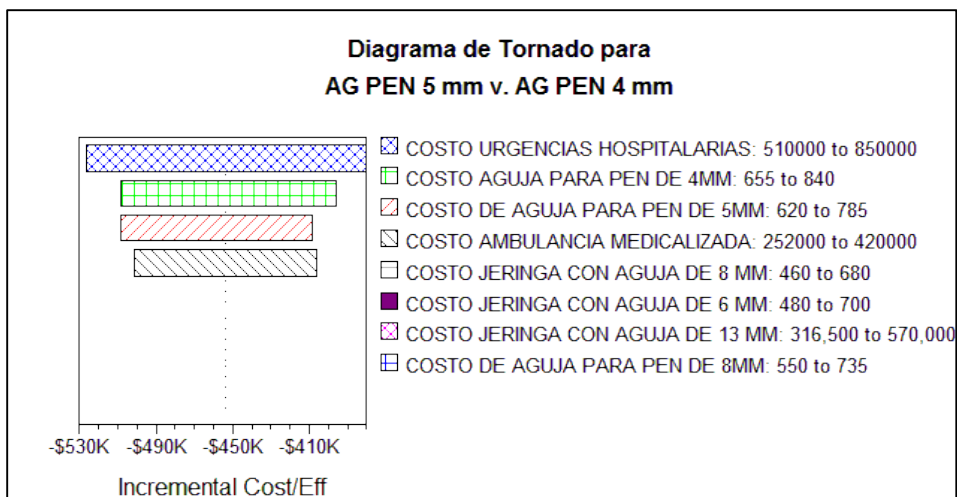
Gráfica 3. Costo / Efectividad de los dispositivos usados en el tratamiento de DM



7.4 Análisis de Sensibilidad

Análisis Univariado: La **Gráfica 4** muestra cómo influye cada variable en el ICER comparando las dos mejores alternativas (Aguja para PEN de 4 y 5 mm). Se establece que las variables con mayor peso son en su orden: Costo de Atención en Urgencias Hospitalarias, Costo de Aguja para Pen 4 mm, Costo de Aguja para Pen 5 mm y costo de Atención en Ambulancia Medicalizada. Las demás variables evaluadas no tienen efecto en los resultados del análisis como lo representa de diagrama de tornado.

Gráfica 4. Diagrama de Tornado



Análisis Estocástico: Para realizar análisis de sensibilidad probabilístico mediante la Simulación de Montecarlo se recrea el escenario para 10000 casos hipotéticos. Las **Tablas 7 y 8** muestran los parámetros de las distribuciones de utilizadas, seleccionando Log Normal para costos y distribución Beta para probabilidades. (Briggs, 2000)

Tabla 7. Parámetros para Distribución Log Normal de los Costos

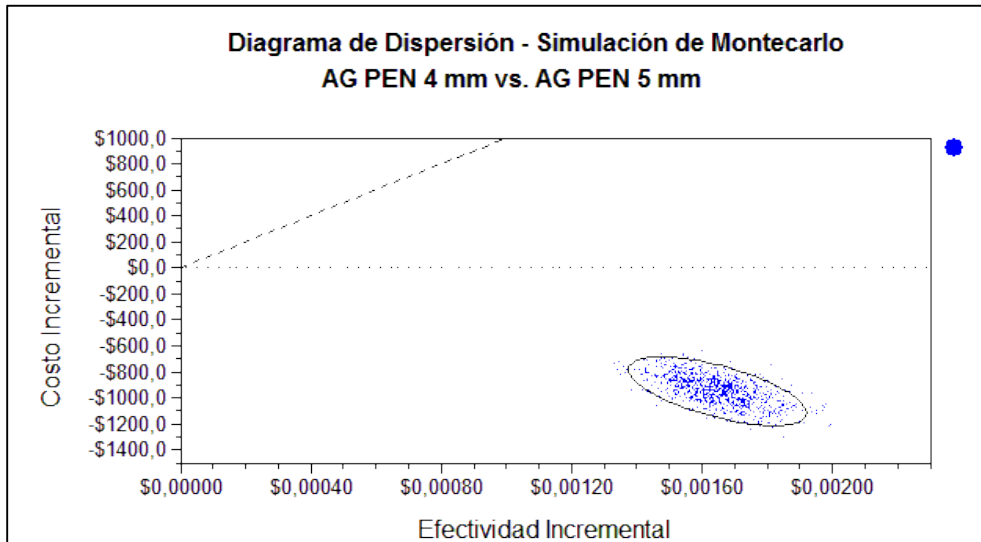
Variable	μ	Δ
Costo de AGUJA PEN 32 G 4 mm	6,6134	0,0622
Costo de AGUJA PEN 31 G 5 mm	6,5439	0,0590
Costo de AGUJA PEN 31 G 4 mm	6,4770	0,0725
Costo JERINGA 30 UI C/A integrada de 6 mm	6,4457	0,0943
Costo JERINGA 50 UI C/A integrada de 8 mm	6,4135	0,0977
Costo JERINGA 100 UI C/A removible de 27 g x 13 mm	6,1707	0,1471
Costo de Ambulancia Medicalizada	12,7249	0,1277
Costo de Urgencia en Hospital	13,4298	0,1277

Tabla 8. Parámetros para Distribución Beta de la Probabilidad de Inyección IM

Variable	α	β
P de Inyección IM con Aguja de 13 mm	207,64	244,24
P de Inyección IM con Aguja de 8 mm	325,33	1798,97
P de Inyección IM con Aguja de 6 mm	362,22	5979,23
P de Inyección IM con Aguja de 5 mm	377,16	20332,46
P de Inyección IM con Aguja de 4 mm	382,57	92047,96

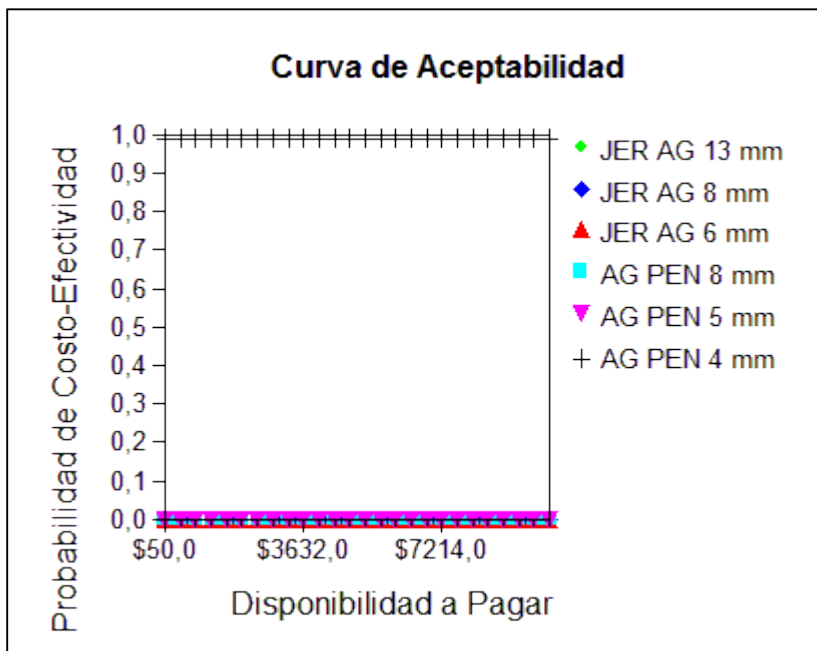
La **Gráfica 5** muestra el diagrama de dispersión donde se ve que todos los valores de efectividad incremental se encuentran en el cuadrante inferior derecho del plano de costo/efectividad, muy por debajo del umbral establecido (\$ 1'000.000,00). Esto permite confirmar que la AGUJA PARA PEN de 4 mm es una estrategia dominante frente a la segunda mejor alternativa, a pesar de la dispersión de los datos.

Gráfica 5. Simulación de Montecarlo



La **Gráfica 6** muestra la curva de aceptabilidad del modelo donde nuevamente la estrategia dominante (AGUJA PARA PEN de 4 mm) con 100% de probabilidad de ser la más costo/efectiva para cualquier valor de disponibilidad a pagar. Usar esta estrategia siempre representará ahorros para el sistema comparado con las demás alternativas.

Gráfica 6. Curva de Aceptabilidad



8 Discusión

8.1 Hallazgos del Estudio

El mercado de la salud en Colombia enfrenta grandes retos respecto a la asignación de recursos, razón por la cual el principal esfuerzo en los prestadores de salud se centra en la minimización de costos. Tal sistema de selección podría dejar a muchos pacientes en riesgo de padecer problemas de salud por fallas en la eficacia o la seguridad de medicamentos y dispositivos médicos.

Para el caso estudiado, se puso en evidencia que los pacientes diabéticos pueden incurrir en riesgos notables para su salud como la hipoglicemia severa causada por la inadvertida inyección intramuscular del hipoglucemiante según dispositivo del cual disponga para su administración. Se encontró evidencia clínica que respalda la relación directa entre el largo de la aguja del dispositivo médico y la aparición de hipoglicemia, este aspecto fue utilizado como parámetro de comparación entre las alternativas disponibles.

Colombia cuenta con 10 categorías diferentes de jeringas de insulina, desde la clásica jeringa de aguja removible y espacio muerto hasta jeringas de mayor precisión con agujas integradas más delgadas y cortas, mientras tanto se dispone de solo 3 categorías de Agujas para PEN toda vez que la primera aguja para PEN de 13 mm ya está descontinuada.

Se encontró que agujas más cortas y delgadas facilitan la adherencia a la terapia y evitan complicaciones en los usuarios más susceptibles a eventos adversos. (Hoffman P. , y otros, 2007) También se encontró que existe la imperiosa necesidad de educar al paciente y sus cuidadores en aspectos como la técnica de inyección, la selección del sitio y el no re-uso de dispositivos y la observación de eventos adversos como la hipoglicemia y la lipodistrofia para garantizar un resultado óptimo en la terapia con insulina o sus análogos. (Federación Diabetológica Colombiana, 2015)

Aunque la fuente de información consultada (Mejías, 2016) no representa el 100% del consumo nacional, en muchos lugares se sigue utilizando la clásica (aunque ya obsoleta) jeringa de insulina de 100 UI con espacio muerto y aguja removible de 13 mm, con

excepción de los medicamentos cuya presentación es exclusivamente PEN donde la Aguja para PEN es indispensable. Muchas EPS persisten en no suministrar todos los dispositivos necesarios para el paciente diabético en cantidad y calidad suficientes y casi ninguna entrega aún elementos de desinfección y descarte de residuos contaminados, esto deja a discreción del paciente la selección y compra de los dispositivos, lo que favorece el consumo de la alternativa más barata, aunque no sea la más segura.

El análisis de costo-efectividad planteado incluyó 6 categorías de dispositivos donde la Aguja para PEN de 4 mm resultó ser dominante sobre las demás alternativas, es decir que a partir de esta categoría todos los ICER son negativos (menor eficacia/mayor costo). Dentro de las jeringas, la mejor alternativa es la que tiene aguja integrada de 6 mm, seguida de la de 8 mm que tiene el mismo ICER que la menos costo-efectiva de las agujas para PEN. De todas las estrategias, la menos costo-efectiva es la JERINGA con aguja removible de 13 mm pues tiene mayor probabilidad de inyección IM y por lo tanto de generar hipoglicemia severa y generar costos adicionales al sistema de salud. Los hallazgos se pueden comparar con lo reportado por Davis y col que encontraban mucho más favorable el uso del PEN frente a Jeringa y Vial, sumado a que el uso del PEN ofrece mayor seguridad y adherencia a la terapia.

8.2 Limitaciones del Estudio

El análisis de sensibilidad muestra que las variables que más afectan el resultado son los costos de los dispositivos y de atención médica por evento de hipoglicemia severa. Sin embargo es importante aclarar que la incidencia de estos eventos debe estudiarse con mayor cuidado en el contexto local, donde seguramente existe sub-registro de estos síntomas y pocas veces se les asocia con el dispositivo sino con el medicamento.

Ha de tenerse en cuenta que a falta de evidencia local se utilizaron supuestos en el estudio como el porcentaje de casos de hipoglicemia severa que utilizan recursos del sistema ya sean estos ambulancia o urgencias hospitalarias, para lo que se basó en estudios de amplio seguimiento a pacientes diabéticos. (Leese G. , y otros, 2003). Es probable que en el contexto local, la utilización de servicios de urgencias hospitalarias está limitada por efectos de oferta de servicios de salud, lo cual puede resultar en mayores tasas de utilización de servicios intermedios como la ambulancia o el servicio de medicina domiciliaria.

8.3 Generalización de los resultados en el contexto Colombiano

Las conclusiones del estudio permiten afirmar con amplio grado de certeza que existen grandes diferencias tecnológicas entre las alternativas disponibles para la administración de hipoglucemiantes en el paciente diabético y que estas diferencias implican cambios en la seguridad del tratamiento farmacológico.

Contar con una evaluación de costo/efectividad en el ámbito local puede servir a los tomadores de decisión para sustentar mejor su sistema de selección y así elegir la mejor tecnología para el paciente diabético con base en la relación de costo/efectividad, más que basada simplemente en el precio de compra.

8.4 Comparación de los resultados con los estudios previos

La mayor parte de los estudios publicados centran su atención en evaluar la costo/efectividad de alternativas farmacológicas y no de dispositivos médicos (Rubio Terrés, y otros, 2013) por lo que los resultados del presente análisis ofrece una perspectiva complementaria a los análisis previos, marcando la diferencia por ser la primer evaluación económica de los dispositivos utilizados por el paciente diabético.

Los costos de tratamiento de los eventos de hipoglicemia severa reportados en el presente estudio (\$ 336.000 y 680.000 COP) son mucho menores comparados con (Zhang, y otros, 2010) donde oscilan entre 300 y 2800 Euros por caso tratado. No obstante, los costos del presente estudio son similares a los publicados (Leese G. , y otros, 2003) que presenta costos para el sistema de salud que oscilan entre £89 y £218, por cada caso tratado.

Pese a lo anterior, los resultados del análisis son similares y demuestran nuevamente que es mucho más costo/efectivo minimizar los riesgos y la severidad de la hipoglicemia, que bajar a priori los costos unitarios del dispositivo que está directamente involucrado ya sea esté jeringa o aguja para PEN.

9 Conclusiones y recomendaciones

9.1 Conclusiones

Los dispositivos médicos más utilizados en el tratamiento de diabetes son las jeringas de insulina y las agujas para pen. Características particulares en estos dispositivos tales como la presencia o no de espacio muerto, el diámetro de la aguja, la precisión de la escala de medición y la longitud de la aguja constituyen diferencias tecnológicas que inciden en su eficacia y seguridad. Con base en el largo de la aguja, se definió el perfil de seguridad de los dispositivos médicos evaluados.

Dentro de las seis categorías de dispositivos médicos evaluados, el dispositivo más costo-efectivo para administrar insulina o sus análogos en el paciente diabético es la AGUJA PARA PEN de 4 mm, seguida de la AGUJA PARA PEN de 5 mm.

Dentro de la categoría de las jeringas, la JERINGA CON AGUJA INTEGRADA de 6 mm tiene la mejor relación de costo/efectividad frente a las alternativas de 8 y 13 mm.

Las jeringas con aguja integrada de 8 mm y la aguja para PEN de 8 mm tienen la misma efectividad. Aunque la jeringa es un poco menos costosa que la aguja para pen, estas alternativas solo deberían ser usadas bajo especial cuidado de la técnica de inyección.

La clásica jeringa de insulina con espacio muerto y aguja removible de 13 mm es la menos costo-efectiva de todas las alternativas estudiadas y no debería ser utilizada para la administración de insulina por su alto riesgo de inyección intramuscular y el alto costo derivado de la atención de hipoglicemias severas asociadas al dispositivo que esto supone para el sistema de salud.

El análisis de sensibilidad del estudio otorga robustez a los resultados toda vez que sin importar la dispersión de las medias de los datos (costos y efectividad) la estrategia dominante siempre será la AGUJA PARA PEN de 4 mm.

9.2 Recomendaciones

Este estudio puede motivar al ente regulador a establecer una alerta de tecnovigilancia sobre las jeringas de insulina, especialmente la que tiene aguja removible de 27 G y 13

mm de longitud pues existe suficiente evidencia que prueba que no es una alternativa segura para el paciente diabético, aun siguiendo las recomendaciones de la técnica de inyección.

Por otra parte, los resultados de la evaluación económica ofrecen información valiosa para los tomadores de decisión y médicos tratantes para indicar en sus pacientes diabéticos la alternativa tecnológica más costo/efectiva acorde a sus necesidades y riesgos sanitarios.

Particulares.

10 Bibliografía

- American Diabetes Association. (2004). American Diabetes Association Position Statements: Insulin Administration. *Diabetes Care*, 27, 106-107.
- Bernuy Rodríguez, I., & Castillo Sayán, O. (2008). Características clínicas de los cuadros de hipoglicemia en el servicio de emergencia de un hospital general. *Rev Soc Peru Med Interna*, 21, 55.
- Briggs, A. H. (2000). Handling Uncertainty in Cost-Effectiveness Models. *Pharmacoeconomics*, 17(5), 479-500.
- Chicaiza, L. (2009). *Instructivo para la incorporación de la evaluación económica en Guías de Práctica Clínica*. Bogotá DC: Documentos de Trabajo FCE No 7.
- Cipolle, R. (1998). *Pharmaceutical Care Practice*. New York: McGraw Hill. Health Professions Divisions.
- Cipolle, R., Strand, L., & Morley, P. (2000). *El Ejercicio de la Atención Farmacéutica*. Madrid: McGraw Hill / Interamericana de España.
- Colombiana de Salud SAS. (Ago de 2015). Guía de Atención en Medicina Familiar de Diabetes Mellitus. Tunja, Boyacá.
- Davis, E., Christensen, C., Nystrom, K., Foral, P., & Destache, C. (2008). Patient satisfaction and costs associated with insulin administered by pen device or syringe during hospitalization. *Am J Health-Syst Pharm*, 65, 1347-1357.
- Diaz, J. (2005). Evaluación económica de tecnología sanitaria. *Rev Col Cienc Quím Farm*, 34(2), 209-220.
- Federación Diabetológica Colombiana. (2015). *Foro de Técnica de Inyección - Recomendaciones para mejorar la práctica en la técnica de inyección de insulina*. (J. Brugés, & Á. Márquez, Edits.) Bogotá. Obtenido de www.fdc.org.co
- Gibney, M., Arce, C., Byron, K., & Hirsh, L. (2010). Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at site used for insulin injections: implications for needle length recommendations. *Current Medical Research & Opinion*, 26(6), 1519-1530.
- Gin, H., & Hanaire, H. (2005). Reproducibility and variability in the action of injected insulin. *Diabetes and Metabolism*, 31, 7-13.
- Heinemann, L. (2002). Variability in insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 4, 673-682.

- Hirsh, L., Gibney, M., Albanese, J., & Qu, S. (2010). Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm x 32 G insulin pen needle in adults with diabetes. *Current Medical Research & Opinion*, 26(6), 1531-1541.
- Hoffman, P., Lawton, A., Peart, J., Holt, C., Jefferies, E., Robinson, E., & Cutfield, W. (2007). An angled insertion technique using 6 mm needles markedly reduces the risk of intramuscular injections in children and adolescents. *Diabetic Medicine*, 24, 1400-1405.
- Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. (2014). *Manual para la elaboración de evaluaciones económicas*. Bogotá DC: IETS.
- Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud. (2015). *Quinto Informe ONS: carga de enfermedad por enfermedades crónicas no transmisibles y discapacidad en Colombia*. Bogotá DC: Imprenta Nacional de Colombia.
- INVIMA. (10 de Jun de 2016). [www.invima.gov.co](http://farmacovigilancia.invima.gov.co). Obtenido de http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcu m.jsp
- Kreugel, G., Beijer, H., Kerstens, M., Maaten, J., Sluiter, W., & Boot, B. (2007). Influence of needle size for subcutaneous insulin administration on metabolic control and patient acceptance. *European Diabetes Nursing*, 4(2), 1-5.
- Leese, G., Wang, J., Broomhal, J., Kelly, P., Marsden, A., & Morrison, W. (2003). Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes. A population-based study of health service resource use. *Diabetes Care*, 26(4), 1176-1180.
- Leese, G., Wang, J., Broomhal, J., Kelly, P., Marsden, A., Morrison, W., . . . Morris, A. (Abril de 2003). Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes. A population-based study of health service resource use. *Diabetes Care*, 26(4), 1176-1180.
- Mejías, J. G. (21 de 07 de 2016). Gerente de Producto, Diabetes Care, Becton Dickinson de Colombia. (A. Enciso, Entrevistador) Bogotá DC.
- Ministerio de Salud de Colombia. (2007). Resolución 4725 de 2007.
- Ministerio de Salud de Colombia. (2008). Resolución 4816 de 2008, Por la cual se reglamenta el Programa Nacional de Tecnovigilancia.
- Ministerio de Salud de Colombia. (2011). Acuerdo 029 de 2011 - Plan Obligatorio de Salud.
- Murillo, M., Fernández-Llinós, F., & Tuneu, L. (2005). *Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre Diabetes*. Granada: Grupo de Investigación en Atención

Farmacéutica - Universidad de Granada. Obtenido de http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_DIABETES.pdf

- Organización Mundial de la Salud. (2016). Informe mundial sobre la Diabetes. Obtenido de <http://www.who.int/diabetes/global-report/>
- Pimazoni, A. (2013). Principais Obstáculos e Erros Técnicos na Autoaplicacao de Insulina. *Universidade Federal de Sao Paulo*, 1-8.
- Rodríguez, J. (2004). Papel de los modelos en las evaluaciones económicas en el campo sanitario. *Farmacia Hospitalaria*, 28(4), 231-242.
- Rubio Terrés, C., Álvarez Guisasola, F., Navarro Pérez, J., Delgado Álvarez, E., Azriel Mira, S., & Magaña, A. (2013). Impacto económico y sanitario de las hipoglucemias nocturnas asociadas al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con insulina glargina o insulina NPH. *Avances en Diabetología*, 29(1), 19-26.
- Strauss, K., De Gols, H., Hannel, I., Partanen, T., & Frid, A. (2002). A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. *Practical Diabetes Int*, 19(3), 71-76.
- Strauss, K., De Gols, H., Letondeur, C., Matyjaszczyk, M., & Frid, A. (2002). The Second Injection Technique Event (SITE), May 2000, Barcelona, Spain. *Practical Diabetes Int*, 19(1), 17-21.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med*, 329, 977-986.
- Urrego, J. R. (21 de 11 de 2016). QF PharmD (C). (A. Enciso, Entrevistador)
- Vaag, A., Handberg, A., Lauritzen, M., Henriksen, J., Damgaard, K., & Beck Nielsen, H. (1990). Variation in absorption of NPH insulin due to intramuscular injection. *Diabetes Care*, 13(1), 74-77.
- Vadar, B., & Kizilci, S. (2007). Incidence of lipohipertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 77, 231-236.
- Zhang, Y., Wiefer, H., Modha, R., Balar, B., Pollak, M., & Krishnarajah, G. (Diciembre de 2010). The Burden of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes: A systematic Review of Patient and Economic Perspectives. *Journal of Clinical Outcomes Management (JCOM)*, 17(12), 547-557.