

Costo efectividad de insulina lispro protamina (NPL) vs. combinación de insulina NPH + insulina rápida

VILLARREAL RÍOS E¹, MONTOYA HERNÁNDEZ MA^{1,2}, VARGAS DAZA ER¹, CERVANTES BECERRA RG², GALICIA RODRÍGUEZ L¹, MARTÍNEZ GONZÁLEZ L¹

1 Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud. Querétaro. Instituto Mexicano del Seguro Social (México)

2 Residencia de Medicina Familiar. Unidad de Medicina familiar No 9. Querétaro. Instituto Mexicano del Seguro Social (México)

Fecha de recepción: 28/06/2019 - Fecha de aceptación: 09/07/2019

RESUMEN

Objetivo: La estrategia farmacológica en el manejo de la diabetes tipo 2 incluye la insulina lispro protamina (NPL) vs. combinación de insulina NPH + insulina rápida. El análisis costo efectividad aborda el aspecto económico y el epidemiológico en el proceso de elección entre dos o más alternativas. El objetivo fue determinar el costo efectividad de la insulina lispro protamina (NPL) vs. combinación de insulina NPH + insulina rápida.

Métodos: Estudio de costo efectividad en pacientes con diabetes tipo 2. Alternativa 1, usuarios de insulina lispro protamina (NPL), y 2, usuarios de insulina NPH + insulina rápida. Tamaño de muestra de 62 por grupo, técnica muestral aleatoria simple. El costo incluyó, costo unitario, intensidad de uso del servicio, costo promedio por insumo, costo promedio por

servicio, y costo por tipo de alternativa (incluyó medicina familiar, laboratorio y medicamentos). La efectividad se determinó con el promedio de los resultados de glucosa realizados durante todo el año. El plan de análisis incluyó análisis costo efectividad y análisis costo efectividad incremental.

Resultados: Costo promedio (estimado en pesos mexicanos) de la alternativa lispro protamina (NPL) \$6,146.30 y NPH + insulina rápida \$2,671.02. La NPH + insulina rápida tiene menor costo y mayor efectividad. El costo efectividad incremental identifica que con la alternativa NPH + insulina rápida existe ahorro de \$158.98 por cada miligramo de glucosa por decilitro en relación a la alternativa lispro protamina (NPL).

Conclusion: El resultado, bajo nuestras limitantes, sugiere mejor relación costo efectividad en insulina NPH + insulina rápida.

Palabras clave: **Diabetes tipo 2, insulina, tratamiento, costo efectividad, NPH, NPL.**

Cost effectiveness of lispro protamine insulin (NPL) vs combination of NPH insulin + rapid insulin

SUMMARY

Objective: Pharmacological strategies for the management of patients with type 2 diabetes include lispro protamine insulin (NPL) and NPH insulin + rapid insulin. The cost-effectiveness study addresses the economic and epidemiological aspects in the process of choosing between two or more alternatives. The objective is to determine the cost effectiveness of lispro protamine insulin (NPL) vs combination of NPH insulin + rapid insulin.

Methods: Cost effectiveness study in

patients with type 2 diabetes. Alternative 1: lispro protamine insulin (NPL) and alternative 2: NPH insulin + rapid insulin. Sample size 62 per group, simple random sampling technique. Cost (estimated in Mexican pesos) included, unit cost, intensity of use of the service, average cost per input, average cost per service, and cost per type of alternative (including family medicine, laboratory and medication.) Effectiveness was determined with the average glucose results carried out throughout the year. Analysis plan included cost effec-

tiveness analysis and incremental cost effectiveness analysis.

Results: The total average cost of lispro protamine insulin (NPL) and NPH insulin + rapid insulin mixture was \$6,146.30 and \$2,671.02, respectively. The NPH insulin + rapid insulin mixture alternative has lower cost and greater effectiveness. According to the cost effectiveness analysis, with the NPH insulin + rapid insulin mixture alternative, there was a saving of \$159.98 for each milligram of glucose per deciliter comparing to the lispro protamine insulin (NPL) alternative.

Conclusion: According with our results, a better cost-effectiveness ratio was obtained in NPH insulin + rapid insulin.

Key Words: **Diabetes mellitus type 2, insulin, treatment, cost effectiveness.**

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica que requiere atención médica permanente para prevenir y disminuir complicaciones. La tipo 2 representa entre el 90 y 95% de los pacientes afectados con esta enfermedad, y frecuentemente no es diagnosticada tempranamente^{1,2}.

En el año 2017, la Federación Internacional de Diabetes reportó 425 millones de adultos con diabetes en el mundo, localizando a México en el quinto lugar con 12 millones, y se proyectó un aumento a 21,8 millones para el año 2045³.

Las estrategias farmacológicas para el manejo de esta población contemplan la administración de insulina, que, de acuerdo con la American Diabetes Association (ADA), se puede prescribir inicialmente cuando el paciente cumple con valores iguales o mayores a 300 mg/dl de glucosa central, así como en pacientes que no llegan a metas terapéuticas adecuadas con los esquemas de vía oral⁴.

En los servicios de salud, la insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH) es la más utilizada en monoterapia o en conjunto con hipoglucemiantes orales una o dos veces al día, estimando las dosis de acuerdo al peso corporal. La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) así como la ADA, recomiendan combinar NPH con insulina rápida en dosis prandiales para lograr las metas terapéuticas^{4,5}.

Este régimen es flexible para pacientes con horarios irregulares de alimentación, se puede ajustar las dosis de manera independiente y es de bajo costo, sin embargo, existe la posibilidad de error en la dosificación y el orden al mezclar manualmente las insulinas^{6,7}.

La insulina premezclada lispro protamina (NPL) compuesta por insulina de acción intermedia e insulina de acción rápida, también recomendada por la ADA y ALAD, permite cubrir las necesidades basales y prandiales en una sola inyección, brindando mayor flexibilidad y comodidad al paciente por no ser necesaria la auto mezcla, tiene eficacia en la reducción de glucosa pero no permite la modificación en la dosificación individual de cada insulina. El uso de esta insulina requiere que los pacientes tengan de preferencia hábitos alimenticios constantes y predecibles, se debe considerar la ganancia de peso y el riesgo de hipoglucemia, en especial en adultos mayores⁵⁻⁷.

Ambas opciones se utilizan en pacientes con diabetes tipo 2 para lograr metas terapéuticas dependiendo de las necesidades individuales de cada paciente, considerando el riesgo de hipoglucemia, así como la capacidad del paciente o su cuidador de administrar correctamente la insulina, dependiendo del acceso o no a un monitoreo frecuente, el riesgo de hipoglucemias, la variación en los horarios de comida y la mayor o menor necesidad de flexibilidad en el tratamiento^{4,5,7}.

La efectividad del manejo farmacológico se establece a través de las metas terapéuticas, usando la glucosa central o hemoglobina glucosilada. La Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, propone metas de glucosa central entre 70 a 130 mg/dl, y la ADA entre 80 a 130 mg/dl, sin embargo, se pueden establecer metas individuales de acuerdo a las características, comorbilidades y complicaciones propias de cada paciente. En el adulto mayor se consideran óptimos, niveles de glucemia en ayuno entre 90 a 150 mg/dl y de hemoglobina glucosilada menor a 8%⁸⁻¹⁰.

Los costos unitarios en estas dos alternativas varían hasta en 75%, y en un sistema de salud donde se reconoce que los recursos son escasos, es necesario constituir enfoques sistemáticos para la toma adecuada de decisiones que propicien la mejor asignación de recursos a partir de las alternativas con mayor efectividad y menor costo¹¹.

La evaluación económica en salud y específicamente el análisis costo efectividad, al evaluar de manera conjunta el aspecto económico y el epidemiológico, adquiere importancia al identificar la mejor alternativa posible¹².

En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue determinar el costo-efectividad de la insulina lispro protamina (NPL) vs. insulina NPH + insulina rápida en el manejo del paciente diabético tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de costo-efectividad en pacientes con diabetes tipo 2 de una Unidad de Medicina Familiar en el Estado de Querétaro, Querétaro, México, con información correspondiente al año 2017.

Se integraron dos alternativas de estudio.

Alternativa 1. Pacientes diabéticos tipo 2, usuarios de insulina lispro protamina (NPL).

Alternativa 2. Pacientes diabéticos tipo 2, usuarios de insulina NPH + insulina rápida.

Se incluyeron pacientes diabéticos, mayores de 18 años, con al menos dos mediciones de glucosa central al año, sin enfermedad renal crónica grado 4 y 5, con índice de masa corporal mayor a 18,5 y que durante todo el año utilizaron los medicamentos señalados.

El tamaño de la muestra (n=62 por grupo) se calculó con la fórmula de dos proporciones, con nivel de confianza de 95% ($Z_{\alpha}=1,64$), poder de la prueba de 80% ($Z_{\beta}=0,84$), asumiendo que la efectividad en el grupo de insulina lispro protamina (NPL) es 40% ($P_1=0,40$) y la efectividad en el grupo insulina NPH + insulina rápida es 20% ($P_2=0,20$).

La técnica muestral fue aleatoria simple, empleando como marco muestral el listado de pacientes con diabetes registrados en la unidad médica. El listado de pacientes se enumeró en orden ascendente y paralelamente se eligieron número aleatorios con un programa electrónico; una vez identificado el número aleatorio seleccionado, se acudió al listado de pacientes, en él se identificó el número de afiliación asignado por la Institución de salud; con el número de afiliación se identificó el expediente clínico electrónico y en consecuencia se tuvo acceso a la información. Cuando el paciente elegido no cumplió con los criterios de selección, se tomó al número inmediato superior, hasta identificar al paciente que cumpliera con los criterios, se siguió este procedimiento hasta completar el tamaño de muestra calculado para las dos alternativas de estudio.

Se estudiaron variables sociodemográficas (edad, género, estado civil, ocupación, y escolaridad) y, de salud (índice de masa corporal, estado nutricional, comorbilidades, y tiempo de evolución de diabetes).

Costo de medicina familiar y laboratorio

Costo unitario. Se utilizó la técnica de tiempos y movimientos para identificar el tipo de insumos, el costo de los insumos y la parte proporcional empleada en el proceso de atención del paciente diabético (estimado en pesos mexicanos).

Intensidad de uso. Empleando como referencia el tamaño de muestra y los expedientes seleccionados, se identificó el número de veces que fue utilizado en el último año el servicio de medicina familiar y de laboratorio.

Costo promedio de insumo. La multiplicación del costo unitario por la intensidad de uso, identificó el costo promedio por insumo.

Costo promedio por servicio. La suma de los costos promedio por insumo permitió identificar el costo promedio del servicio de medicina familiar y laboratorio.

Costo de insulina

Costo unitario. Se adoptó el costo unitario por envase (1.000 UI/10ml por envase) identificado en los reportes de compra consolidada (estimado en pesos mexicanos).

Intensidad de uso. En el expediente clínico se identificó la cantidad de insulina empleada por paciente utilizando la técnica de microcoteo.

Costo promedio de insumo. La multiplicación del costo unitario por la intensidad de uso permitió identificar el costo promedio por tipo de insulina.

Costo por tipo de alternativa

La suma del costo promedio de medicina familiar, laboratorio y medicamentos permitió identificar el costo promedio de cada una de las alternativas identificadas.

Efectividad

La efectividad se determinó a partir del promedio de los resultados de glucosa realizados durante todo el año y se midió en mg/dl. También se identificaron puntos de corte para establecer el porcentaje de población controlada en cada alternativa, los cuales fueron de 130, 140 y 150 mg/dl.

La similitud de las alternativas se estableció al momento de realizar el análisis estadístico, en éste se comprobó que las alternativas estaban pareadas por edad, sexo, vida en pareja, escolaridad y ocupación. También se comprobó que las alternativas tenían similitud en el tiempo de evolución de la diabetes y la prevalencia de enfermedades crónico degenerativas (hipertensión, obesidad, dislipidemia, enfermedad articular degenerativa, enfermedad tiroidea y enfermedad coronaria).

El plan de análisis estadístico incluyó promedios, porcentajes, prueba de t para poblaciones independientes, prueba de Chi², análisis costo efectividad y análisis costo efectividad incremental [(costo insulina lispro protamina (NPL)) - (costo insulina NPH + insulina rápida)]/[(efectividad insulina lispro protamina (NPL)) - (efectividad insulina NPH + insulina rápida)].

El expediente clínico electrónico se identificó como la fuente de información, para ello se contó con las autorizaciones respectivas.

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Local de Investigación 2201 (COFEPRIS 17 CI 22 014 021) y el Comité de Bioética COMBIOETICA 22 CEI 001 20 18 073, se recibió el número de registro R-2019-2201-004

RESULTADOS

Variables sociodemográficas

Se estudiaron 62 pacientes en la alternativa 1, y 62 pacientes en la alternativa 2, el total de pacientes ingresados al estudio fueron 600, de ellos, por no cumplir los criterios de inclusión, quedaron fuera 476. La edad promedio en la alternativa 1 (insulina lispro protamina (NPL)) fue de 57,66 años \pm 12,15 y en la alternativa 2 (insulina NPH + insulina rápida) fue de 56,04 años \pm 10,53 ($p=0,43$); la prevalencia de mujeres fue del 71,0% para la alternativa lispro protamina (NPL) y 54,8% para NPH + rápida ($p=0,06$); en la primera alternativa, el 72,6% vive en pareja y en la segunda, del 74,2% también tiene esta condición ($p=0,83$); el 66,1% de la alternativa lispro protamina (NPL) tiene secundaria o menos y el 74,2% de la alternativa NPH + rápida tiene esta misma característica ($p=0,32$); en la primera alternativa 61,3% cuentan con actividad en el hogar y en la segunda 45,2% también lo realizan ($p=0,07$).

Variables de salud

El tiempo de evolución de diabetes en la alternativa insulina protamina (NPL) es 13,61 años + 7,4 y en la alternativa NPH + rápida 13,22 años + 5,3 ($p=0,74$); en la primera, el IMC fue de 32,07 \pm 6,10 y en la segunda 31,07 \pm 5,50 ($t=0,95$, $p=0,34$). La comorbilidad que se presentó más frecuentemente fue hipertensión arterial con 90,3% en ambas alternativas ($p=1,00$), y la obesidad estuvo presente con 64,5% en la alternativa lispro protamina (NPL) y con 51,6% en la alternativa NPH + rápida ($p=0,14$). En la Tabla 1 se presenta la prevalencia del resto de las comorbilidades.

El costo promedio total de la alternativa lispro protamina (NPL) es \$6,146.30 y de NPH + rápida \$2,671.02. En la Tabla 2 se presenta el costo unitario, el uso promedio y el costo promedio por insumo y por alternativa.

El promedio de glucosa central en la alternativa lispro protamina (NPL) es 181,48 mg/dl y en la alternativa NPH + rápida 159,62 mg/dl. Cuando la efectividad se establece en 140 mg/dl, el 25,8% de la primera alternativa se encuentra por debajo de esta cifra y 46,8% de la segunda alternativa también lo refieren. En la Tabla 3 se presenta la efectividad de acuerdo a diferentes escenarios.

Tabla 1. Prevalencia de comorbilidades en la alternativa insulina lispro protamina (NPL) y en la alternativa insulina NPH + insulina rápida

Característica	Alternativa 1	Alternativa 2	Chi ²	p	RM	IC 95%	
	Insulina lispro protamina (NPL)	Insulina NPH + insulina rápida				Inferior	Superior
Hipertensión	90.3	90.3	0.00	1.00	1.00	0.30	3.28
Obesidad	64.5	51.6	2.12	0.14	1.70	0.82	3.50
Dislipidemia	54.7	43.5	3.22	0.07	1.91	0.94	3.91
Enfermedad articular degenerativa	9.7	14.5	0.68	0.40	0.63	0.21	1.89
Enfermedad tiroidea	19.4	8.1	3.34	0.06	2.73	0.90	8.30
Enfermedad coronaria	4.8	8.1	0.53	0.46	0.58	0.13	2.53

Tabla 2. Costo unitario, uso promedio y costo promedio por insumo y total de las alternativas insulina lispro protamina (NPL) e insulina NPH + insulina rápida

Insumo	Costo unitario*	Alternativa 1 Insulina lispro protamina (NPL)		Alternativa 2 Insulina NPH + insulina rápida	
		Uso promedio	Costo promedio*	Uso promedio	Costo promedio*
Lispro protamina (envase)	280.23	15.12	4,237.08	0.00	0.00
NPH (envase)	31.54	0.00	0.00	15.30	482.56
Insulina rápida (envase)	36.28	0.00	0.00	8.70	315.64
Glucosa (realizada)	58.44	3.09	180.58	2.77	161.88
Consultas (otorgadas)	196.66	8.79	1,728.64	8.70	1,710.94
Total de costos			6,146.30		2,671.02

*: pesos mexicanos.

Tabla 3. Efectividad para la alternativa insulina lispro protamina (NPL) y para la alternativa insulina NPH + insulina rápida en diferentes escenarios

Escenario	Efectividad	
	Alternativa 1 Insulina lispro protamina (NPL)	Alternativa 2 Insulina NPH + insulina rápida
130 mg/dl	21.0	38.3
140 mg/dl	25.8	46.8
150 mg/dl	36.1	56.5

*: la efectividad se expresa en porcentajes y corresponde a la población por debajo del valor señalado en el escenario.

La diferencia de costo promedio total entre ambas alternativas es \$3,475.28 y la diferencia de efectividad es 21,86 mg/dl. Por lo que la alternativa de NPH + rápida es la que presenta menor costo y mayor efectividad. En la Tabla 4 se muestra el análisis costo efectividad para el escenario de 140 mg/dl.

El análisis costo efectividad incremental identifica que con la alternativa insulina NPH + rápida existe ahorro de \$158.98 por cada miligramo de glucosa por decilitro en relación a la alternativa de insulina lispro protamina (NPL). En la Tabla 5 se presenta el análisis incremental por cantidad de miligramos de glucosa por decilitro.

DISCUSIÓN

En el manejo farmacológico de la población diabética que requiere insulina, se pueden establecer esquemas de tratamiento utilizando las diferentes presentaciones existentes, de acuerdo a las características y metas establecidas individualmente en cada paciente, así como los costos derivados de cada esquema seleccionado.

En el contexto de la evaluación económica se realizaron diferentes análisis de costo efectividad, comparando diferentes presentaciones y tratamientos de insulinas con el objeto de poder seleccionar la mejor opción para los pacientes y para la institución que los atiende. En esto radica la importancia del artículo que aquí se presenta¹³⁻¹⁵.

La ADA, establece que el parámetro utilizado para el control metabólico del paciente diabético, es la hemoglobina glucosilada, sin embargo, es una realidad que en una gran parte de las instituciones de salud pública el control se realiza utilizando la glucosa central, esto se puede considerar una debilidad en la práctica de la medicina. Se debe de

reconocer que la glucosa central es un referente para adoptar decisiones clínicas y directivas, que impactan en el paciente y en el servicio de salud. En este estudio, que para fines prácticos corresponde a una investigación operativa de servicios de salud, se adoptó la glucosa central con todas las implicaciones que conlleva esto⁸⁻¹⁰.

Además de las características sociodemográficas, las alternativas comparadas son similares en el tiempo de evolución del padecimiento, escenario que es favorable para la comparación de costo efectividad que se ha planteado en este trabajo, ya que permite eliminar confusores que incidan en el resultado. La edad reportada en las alternativas estudiadas es diferente a lo señalado en la literatura en torno a estos mismos esquemas de tratamiento, sin embargo, esto no influye en el resultado obtenido¹⁶⁻¹⁹.

Llama la atención que en las alternativas estudiadas la prevalencia de la hipertensión arterial es superior al 90%, evidentemente estos valores son muy superiores a la prevalencia de hipertensión en pacientes diabéticos, la cual se reporta alrededor del 40 al 60%, si se trata de explicar esta diferencia se tendría que entender que las alternativas aquí seleccionadas incluyen pacientes de difícil control y se podría asumir sin que se pueda comprobar, que esta característica modifica el comportamiento de las comorbilidades asociadas a la diabetes, específicamente la hipertensión, lo cual sería objetivo de otro estudio^{20,21}.

El análisis económico identifica un mayor costo de la insulina lispro protamina (NPL), y esta opción también se identifica como la de menor control metabólico, esta tendencia se mantiene en el análisis de costo efectividad, en éste, la opción insulina NPH + rápida es la que reporta mejor relación, lo cual indicaría que es la recomendable en este tipo

Tabla 4. Costo efectividad de la alternativas de estudio para el escenario 140 mg/dl

Efectividad (porcentaje controlado)	Costos (pesos mexicanos)	
	Alternativa 1 Insulina lispro protamina (NPL)*	Alternativa 2 Insulina NPH + insulina rápida*
10	2,382.29	570.73
20	4,764.57	1,141.46
25.8	6,146.30	1,472.48
30	7,146.86	1,712.19
40	9,529.15	2,282.92
46.8	11,146.10	2,671.02
50	11,911.43	2,853.65
60	14,293.72	3,424.38
70	16,676.00	3,995.11
80	19,058.29	4,565.84
90	21,440.58	5,136.57
100	23,822.86	5,707.31
Costo (pesos mexicanos)	Efectividad (porcentaje controlado)	
	Alternativa 1 Insulina lispro protamina (NPL)	Alternativa 2 Insulina NPH + insulina rápida
1000	4.20	17.52
2000	8.40	35.04
2671.02	11.21	46.80
3000	12.59	52.56
4000	16.79	70.09
5000	20.99	87.61
5500	23.09	96.37
5700	23.99	99.87

*: pesos mexicanos.

de pacientes. En la literatura, los reportes señalan que la insulina lispro portamina (NPL), ofrece mejor control metabólico y también señala que es la más costosa, sin embargo, no existen estudios de costo efectividad donde se haga la comparación conjunta de la parte clínica y económica que el autor haya encontrado en la literatura. En este estudio lo que se demuestra es que la insulina NPH + insulina rápida, comparada con insulina lispro protamina (NPL), tiene una mejor relación costo efectividad. Esta tendencia se reafirma cuando se realiza el análisis costo efectividad incremental^{6,13,22}.

CONCLUSIÓN

Ante este escenario y concientes del tamaño de población estudiado, se podría señalar que para los pacientes con las características aquí descritas, la opción de manejo desde la perspectiva costo efectividad corresponde a la insulina NPH + rápida, sin embargo, un mayor número de estudios donde pueda ser multicéntrico y con un tamaño poblacional mucho mayor, harían falta para llegar a una conclusión reforzada.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42 (supplement 1):S1-S2. [consultado 4 marzo 2019]. Disponible en http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S1. <https://doi.org/10.2337/dc19-Sint01>.
2. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42 (supplement 1):S13-S28. [consultado 4 marzo 2019]. Disponible en http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S13. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>.
3. International Diabetes Federation. The global picture. Chapter 3. *IDF Diabetes atlas*. Eighth edition, 2017. p.40-65. [consultado 15 marzo 2019]. Disponible en: <http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2018/03/IDF-2017.pdf>.
4. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019; 42 (supplement 1):S90-S102. [consultado 4 marzo 2019]. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S90. <https://doi.org/10.2337/dc19-S009>.
5. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. *ALAD*. 2013;73-88 [consultado 6 marzo 2019]. Disponible en: http://www.revistaalad.com/pdfs/Guias_ALAD_11_Nov_2013.pdf.
6. Liu G, Dou J, Pan Y, Yan Y, Zhu H, Lu J, et al. Comparison of the effect of glycemic control in type 2 diabetes outpatients treated with premixed and basal insulin monotherapy in China. *Front Endocrinol*. 2018 9:639. [consultado 12 marzo 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6215808/>. doi:10.3389/fendo.2018.00639.
7. Howard JY, Watts SA. Bolus insulin prescribing recommendations for patients with type 2 diabetes mellitus. *Federal Practitioner*. 2017;34(8):S26-S31

Tabla 5. Costo efectividad incremental de la alternativa insulina lispro protamina (NPL) y alternativa insulina NPH + insulina rápida

Miligramos de glucosa por decilitro	Costo (pesos mexicanos)
1	158.98
2	317.96
3	476.94
4	635.92
5	794.89
6	953.87
7	1,112.85
8	1,271.83
9	1,430.81
10	1,589.79
11	1,748.77
12	1,907.75
13	2,066.73
14	2,225.71
15	2,384.68
16	2,543.66
17	2,702.64
18	2,861.62
19	3,020.60
20	3,179.58
21	3,338.56
22	3,497.54

[consultado 5 febrero 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6375528/pdf/fp-34-10s-s26.pdf>.

8. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010 Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus. Segunda Sección. Diario Oficial. 2010 (23 de noviembre). [consultado 11 enero 2019]. Disponible en: http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/dirgral/marco_juridico/normas/nom_14.pdf.

9. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019; 42 (supplement 1):S61-S70. [consultado 4 marzo 2019]. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S61. <https://doi.org/10.2337/dc19-S006>.

10. American Diabetes Association. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42 (supplement 1):S139-S147. [consultado 4 marzo 2019]. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S139. <https://doi.org/10.2337/dc19-S012>.

11. Villanueva-Egan LA, Lezana-Fernández MA. La importancia de la economía en las decisiones clínicas. (Part 1). *Rev Conamed*. 2014;19(3):128-131. [con-

sultado 5 febrero 2019]. Disponible en: <http://132.248.9.34/hevila/RevistaCO-NAMED/2014/vol19/no3/4.pdf>.

12. Santamaría-Guasch C. El papel de la economía de la salud en nuestro camino hacia la cobertura universal. *Conamed*. 2015;20(2):70-73. [consultado 9 marzo 2019]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/conamed/con-2015/con152d.pdf>.

13. Farshchi A, Oskuee M, Rashed M, Aghili R, Kebriaeezadeh A, Esteghamati A. Biphasic insulin aspart 30 vs. nph plus regular human insulin in type 2 diabetic patients: A cost-effectiveness study. *BMC Endocrine Disorders*. 2016;16(1):35-44. [consultado 9 enero 2019]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899904/pdf/12902_2016_Article_116.pdf. doi: 10.1186/s12902-016-0116-8.

14. Souza M, Vilela JP, Coelho EL, Rocha L, Régis L. Cost-effectiveness of insulin analogs from the perspective of the brazilian public health system. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2017;53(3):1-8. [consultado 5 febrero 2019]. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/bjps/v53n3/2175-9790-bjps-53-03-e00178.pdf>. <http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902017000300178>.

15. Moucheraud C, Lenz C, Latkovic M, Wirtz VJ. The costs of diabetes treatment in low -and middle-income countries: a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2019;4:e001258:1-12. [consultado 2 febrero 2019]. Disponible en: <https://gh.bmj.com/content/bmjgh/4/1/e001258.full.pdf>. doi: 10.1136/bmjgh-2018-001258.

16. Nabrdalik K, Kwindacz H, Sawczyn T, Tomasiak A, Kukla M, Masierek M, et al. Efficacy, safety, and quality of treatment satisfaction of premixed human and analogue insulin regimens in a large cohort of type 2 diabetic patients: progens benefit observational study. *International Journal of Endocrinology*. 2018;1-8. [consultado 7 enero 2019]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2018/6536178/>. <https://doi.org/10.1155/2018/6536178>.

17. Sheu W, Ji L, Lee W, Jabbar A, Han J, Lew T. Efficacy and safety of premixed insulin analogs in Asian patients with type 2 diabetes: A systematic review. *J Diabetes Investig*. 2017;8:518-534. [consultado 7 marzo 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5497049/pdf/JDI-8-518.pdf>. doi:10.1111/jdi.12605.

18. Anyanwagu U, Mamza J, Gordon J, Donnelly R, Idris I. Premixed vs basal-bolus insulin regimen in type 2 diabetes: comparison of clinical outcomes from randomized controlled trials and real-world data. *Diabet Med*. 2017;34(12):1728-1736. [consultado 7 marzo 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28945928>. doi: 10.1111/dme.13518.

19. Levin P, Fan T, Song X, Nero D, Davis B, Chu BC. Comparing clinical outcomes and costs for different treatment intensification approaches in patients with type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin: adding glucagon-like peptide 1 receptor agonists versus adding rapid-acting insulin or increasing basal insulin dose. *Endocr Pract*. 2017;23(11):1316-1324. [consultado 9 marzo 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28816532>. doi: 10.4158/EP171769.OR.

20. Jovanovic L, Peters AL, Jiang HH, Hardin DS. Durability of glycemic control with insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine for older patients with type 2 diabetes. *Aging Clin Exp Res*. 2014;26(2):115-121. [consultado 2 marzo 2019]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3955127/pdf/40520_2013_Article_140.pdf. doi: 10.1007/s40520-013-0140-8.

21. Levin P, Zhou S, Durden E, Farr AM, Gill J, Wei W. Clinical and economic outcomes associated with the timing of initiation of basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus previously treated with oral antidiabetic drugs. *Clin Ther*. 2016; 38(1):110-121. [consultado 9 marzo 2019]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/82417526.pdf>. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.11.011>.

22. Svensson AM, Lak V, Fard MP, Eliasson B. Total costs of basal or premixed insulin treatment in 5077 insulin-naive type 2 diabetes patients: register-based observational study in clinical practice. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2015;1(1):1-6. [consultado 18 febrero 2019]. Disponible en: <https://clindiabetesendo.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40842-015-0017-1>. <http://dx.doi.org/10.1186/s40842-015-0017-1>.