

GASTO FARMACÉUTICO DE DIABETES EN COLOMBIA

INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA UNICOC



COLEGIO ADMINISTRATIVO

GERENCIA EN SERVICIOS DE SALUD

BOGOTÁ, COLOMBIA

AGOSTO 2018

GASTO FARMACÉUTICO DE DIABETES EN COLOMBIA

PRESENTADO POR:

DR SERGIO STIVEN RODRÍGUEZ SALGADO



unicoc

Institución Universitaria Colegios de Colombia

ASESOR:

DR OSWALDO SANCHEZ VILLALOBOS

DIRECTOR DE ESPECIALIZACIÓN:

DR ANTONIO GÓMEZ RODRÍGUEZ

INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA UNICOC

COLEGIO ADMINISTRATIVO

GERENCIA EN SERVICIOS DE SALUD

BOGOTÁ, COLOMBIA

AGOSTO 2018

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios, quien nos brindó el conocimiento, paciencia y fe para culminar con éxito esta investigación, a personas que nos apoyaron incondicionalmente durante la elaboración de este trabajo. A todos nuestros familiares, por haber confiado siempre en nosotros como personas responsables y capacitadas, para finalizar con éxito este estudio. A todos nuestros docentes que nos formaron en esta carrera. Dr. Oswaldo Sánchez, por su ardua dedicación en pro del mejoramiento y perfección de este trabajo, así como los conocimientos compartidos durante todo el proceso de elaboración de la investigación, los que nos servirán para futuras investigaciones. Agradecemos también al Dr. Antonio Gómez por su paciencia y compromiso para formar gerentes que aporten a la salud de Colombia. A Audifarma por aportarnos sus bases de datos por la cual este estudio se pudo llevar a cabo. A mis compañeras de estudios quienes compartiendo su tiempo, vivencias y amistad hicieron más ameno la realización de este estudio.

ÍNDICE

CAPITULO I

I. Resumen

II. Introducción

III. Objetivos generales

IV. Objetivos específicos

V. Planteamiento del problema

VI. justificación

CAPITULO II

I. Marco teórico

I.I Diabetes síntomas

I.II Categorías

I.III Prevalencia

I.IV Costos

CAPITULO III

Metodología

CAPÍTULO IV

Resultados

Discusión

Conclusiones

CAPITULO I

RESUMEN

Objetivos

a) General

Establecer los costos directos relacionados con el gasto farmacéutico por tipo de tratamiento y la efectividad de suministro sobre las diferentes alternativas terapéuticas que tiene el mercado

b) Específicos

b.1 Determinar los costos relacionados a los grupos de medicamentos según su vía de administración y su composición.

b.2 Disponer los costos relacionados a cada molécula y subgrupos de los medicamentos.

Método

Estudio observacional retrospectivo, sobre la dispensación institucional de los tratamientos disponibles para la diabetes mellitus en Colombia. Fue realizada una consulta sobre las entregas de medicamentos para el tratamiento de esta patología desde 01 Enero al 31 de Diciembre 2017 obtenidos mediante la herramienta de negocios Business Objects de Audifarma S.A y almacenada en una base de datos de Excel 2016.

Resultado

El costo medio por paciente diabético fue de US\$19.1, lo que genero un gasto farmacéutico global cercano a US\$ 37 millones durante el 2017. Fue posible determinar una prevalencia de 1.98%. El uso de otro tipo de alternativas terapéuticas que ha entrado con un mayor costo, debe ser considerado como alternativas que requieren evaluación como lo propone Laudo y Puigdevall. Por lo que se puede considerar que estos medicamentos utilizados en segunda línea, pueden tener un impacto económico fuerte. Adicionalmente, el uso de medicamentos Agonistas de receptor GLP-1 tal y como lo expone la evaluación económica de la guía de práctica clínica colombiana no es costo efectivo, por lo que su uso, puede aumentar los costos de tratamiento de forma considerable frente a las terapias orales.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica con alta morbilidad, que se caracteriza por la aparición de hiperglicemia secundaria a defectos en la secreción y/o acción de la insulina, como consecuencia genera una disfunción progresiva en el sistema vascular de numerosos órganos (1); En las estimaciones obtenidas bajo diferentes metodologías entre los años 1993 y 2012 se refleja una tendencia creciente sobre el número de casos (2) (3) (4).

Actualmente el ministerio de salud reconoce a las Empresas Promotoras de Salud (EPS) una prima anual por usuario, la cual varía según: sexo, grupo etario y ubicación geográfica (5), esta garantiza que la EPS oferte un listado establecido de servicios, insumos, dispositivos y medicamentos a sus afiliados, aquellos servicios que no se encuentren en esta lista también deben ser garantizados por la EPS y recobrados al ministerio por fuera de la prima.

Estimar el costo de las enfermedades tiene muchas complejidades, dado que este puede ser visto desde los costos directos (la atención de los profesionales de salud, gasto farmacéutico, dispositivos, laboratorios, rehabilitación) o desde los indirectos (Años de vida perdidos por discapacidad, costo de cuidadores, pérdida de productividad laboral, años de vida ajustados por calidad de vida), un gran volumen de literatura ha desarrollado estos conceptos (2) (6) (7).

El costo total de los medicamentos para el manejo de la DM en América latina fue de más de US \$ 4.7 mil millones al año, de los cuales, el costo del tratamiento con insulina fue de US \$ 1.9 mil millones (8).

Según el Observatorio de Diabetes en Colombia, el costo anual de la enfermedad controlada es de US \$1.132 sin embargo al incluir pacientes bajo tratamiento con insulina la cifra ascendía a US \$3.328, de los cuales se asumió que el 47% del costo corresponde al gasto farmacéutico de los pacientes (2).

Nuevas opciones terapéuticas se encuentran disponibles para el manejo de la enfermedad (9), las cuales poseen costos superiores a las terapias convencionales, por lo que se espera que en los próximos años el gasto farmacéutico se incremente (9). Audifarma es gestor farmacéutico líder en el mercado institucional con una cobertura de 6.3 millones de afiliados, distribuidos en 25

departamentos. El objetivo de este estudio es establecer los costos directos relacionados con el gasto farmacéutico por tipo de tratamiento y la efectividad de suministro sobre las diferentes alternativas terapéuticas que tiene el mercado colombiano.

En este estudio pretendemos cuantificar los costos que puede tener una persona que padece la diabetes mellitus en Colombia, además de presentar el costo que presentaron las entidades de salud en el año 2017 con las moléculas usadas para tratar esta enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus representa un problema evidente para la población mundial que tiende a crecer, la proyección del aumento procede de la predicción de cambios en la población como el aumento de la misma, especialmente del número de ancianos, y el aumento del tamaño de las ciudades en los países menos desarrollados. El aumento de la edad y la urbanización aumentan el riesgo de desarrollar diabetes (10). La región de América del Sur y Central agrupa a 20 países y territorios, la mayoría de los cuales sigue en vías de desarrollo económico. América del Sur y América Central tienen perfiles similares de distribución por edades. Alrededor del 20% de la población alcanza más de 50 años en 2010 y es probable que esta cifra aumente hasta alcanzar el 28% en 2030. Colombia es uno de los países que enfrenta problemas de financiación de enfermedades no transmisibles, esta situación empeora por el alto grado de desigualdad en la sociedad colombiana lo que conlleva a que muchas de las personas que padecen esta enfermedad no tengan los recursos necesarios para llevar tratamientos obligatorios para el control de los síntomas que se presentan (11) además hábitos, genética, el desconocimiento del diagnóstico por parte del paciente, son algunos otros de los factores que generan una alta tasa de prevalencia, está estimada hasta de 7.4% en hombres y 8.7% en mujeres (1, 2). Dentro de este contexto, toman importancia diferentes aspectos como es el de conocer el monto que esta enfermedad puede representar, esta carga se podría analizar desde diferentes puntos de vista, primeramente, el estado debe conocer las cantidades generadas por la diabetes mellitus para así mismo plantear y ejecutar planes de contingencia o políticas que le permitan disminuir en tratamientos de alta complejidad. las entidades prestadoras de salud con los diferentes gastos, tanto directos como indirectos y por último la perspectiva del paciente quien es el directo afectado tanto por la enfermedad como por los costos de tratamiento y los que se pueden generar en la cotidianidad de su vida por el padecimiento de esta.

En la actualidad no contamos con publicaciones que nos revelen las cifras del costo farmacológico generado por la diabetes mellitus en Colombia, algunos estudios nos muestran los costos directos e indirectos específicos para poblaciones o muestras no representativas a nivel nacional, por lo cual pretendemos con este estudio brindar datos actualizados y veraces teniendo como garantía de ello la

base de datos de Audifarma ya que al contar con una cobertura de 6.3 millones de afiliados, distribuidos en 25 departamentos de los 32 Colombianos se convierte en una muestra de gran importancia, El objetivo de este estudio es establecer los costos directos relacionados con el gasto farmacéutico por tipo de tratamiento y la efectividad de suministro sobre las diferentes alternativas terapéuticas que tiene el mercado colombiano.

JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus representa un problema evidente para la población mundial, en Colombia diferentes factores como dieta, hábitos, genética, aumento de la población especialmente el número de ancianos, y el aumento del tamaño de las ciudades generan que las políticas que se toman para mantener o reducir la prevalencia de la enfermedad sean insuficientes y nos enfrentemos a un aumento en la demanda de tratamientos, es por esto que se hace evidente la necesidad de conocer los diferentes costos que en Colombia se manejan alrededor de la diabetes mellitus en su tratamiento con farmacoterapia; En la actualidad no contamos con publicaciones que nos revelen las cifras del costo farmacológico generado por la diabetes mellitus, por lo cual pretendemos con este estudio brindar datos actualizados y veraces teniendo como garantía de ello la base de datos de Audifarma que nos servirá para realizar este estudio a nivel nacional en el año 2017.

CAPITULO 2

MARCO TEÓRICO

DIABETES

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica con alta morbimortalidad, que se caracteriza por la aparición de hiperglicemia secundaria a defectos en la secreción y/o acción de la insulina, como consecuencia genera una disfunción progresiva y el fracaso en el sistema vascular de diferentes órganos, especialmente los ojos, riñones, nervios, vasos del corazón y los vasos sanguíneos desarrollo de la diabetes

Varios factores influyen en el desarrollo de la enfermedad, como la destrucción autoinmune de las células del páncreas, la insulina que presenta una serie de anomalías que dan lugar a la resistencia de la acción de la insulina, la poca eficiencia de la insulina que puede ser inadecuada y / o disminución de respuestas de los tejidos a la insulina en uno o más puntos en las complejas vías de acción de la hormona. Deterioro de la secreción de insulina y los defectos en la acción de la insulina con frecuencia coexisten en el mismo paciente, y que a menudo no está claro que la anormalidad, si ya sea solo, es la causa principal de la hiperglucemia.

SÍNTOMAS

Los síntomas de la hiperglucemia marcada incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, a veces con polifagia, visión borrosa, deterioro de crecimiento, susceptibilidad a ciertas infecciones también puede acompañar a la hiperglucemia crónica. consecuencias potencialmente mortales agudas de la diabetes no controlada son la hiperglucemia con cetoacidosis o el síndrome hiperosmolar no cetónico.

Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen retinopatía con la posible pérdida de la visión; nefropatía que conduce a la insuficiencia renal; neuropatía periférica con riesgo de úlceras en los pies, amputaciones y las articulaciones de Charcot. Los pacientes con diabetes tienen una mayor incidencia de aterosclerótica cardiovascular, arterial periférica y enfermedad cerebrovascular.

Hipertensión y alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas se encuentran a menudo en personas con diabetes.

El observatorio de Diabetes de Colombia realizó una publicación de revisión de literatura donde se analizan las consecuencias crónicas de la diabetes mellitus en diferentes ciudades de Colombia (3), por ejemplo de acuerdo con los datos disponibles en registros clínicos de pacientes vinculados con programas de atención de DM, entre 2001 y 2003, en diferentes instituciones de salud de Medellín, se estableció el perfil de complicaciones crónicas entre pacientes con DM tipo 1 y DM tipo 2. De los pacientes con DM tipo 1, 30.9% presentaban complicaciones oculares (22.2% retinopatía no proliferativa), renales 27.5% (20.5% microalbuminuria), neurológicas 8.1%, pie diabético 1.5% y cardiovasculares 9% (7.5% enfermedad coronaria). De los pacientes con DM tipo 2, 31.9% presentaba complicaciones oculares (19.6% retinopatía no proliferativa), renales 25.9% (17% nefropatía avanzada), cardiovasculares 23.1% (13.3% enfermedad coronaria y 12% enfermedad vascular periférica), neurológicas 16.9% y pie diabético 6% (0.8% amputación) (12) (3)

Para el año 2006, en un programa de control y seguimiento de DM de un centro de atención de primer nivel de complejidad de Cartagena, entre pacientes con DM mayores de 30 años, se encontró una prevalencia de complicaciones crónicas de 36%; dentro de este grupo, se identificaron, en orden de frecuencia, las siguientes complicaciones: neuropatía en 42%, nefropatía en 28%, compromiso de circulación periférica (pie diabético) en 20%, retinopatía en 9% y aterosclerosis en 1% (13) (3).

En 2008, se realizó una caracterización similar entre pacientes con DM vinculados a un programa de atención integral para pacientes con enfermedades crónicas de un hospital universitario de Bogotá. Esta descripción resulta particularmente relevante en la medida en que se hace distinción entre pacientes con adecuado control glucémico ($HbA1c < 7\%$) y pacientes no controlados. Entre los pacientes con nefropatía (12% de la muestra estudiada), la mitad se encontraba controlado y la otra mitad no controlado; entre los pacientes con retinopatía diabética (8% de la muestra estudiada), 75% se encontraba no controlado; entre los pacientes con neuropatía (4% de la muestra estudiada) 83.3% se encontraba no controlado; entre los pacientes con enfermedad arterial periférica (1.3% de la muestra estudiada) la mitad se encontraba controlado y la otra mitad no controlado; mientras que 66% de la muestra estudiada no cursaba con complicaciones crónicas y de este grupo 53% se encontraba controlado (14) (3).

CATEGORIAS

La gran mayoría de los casos de diabetes se dividen en dos categorías amplias. En una categoría, diabetes tipo 1, la causa es una absoluta deficiencia de secreción de insulina. Los individuos con mayor riesgo de desarrollar este tipo de diabetes a menudo pueden ser identificados por pruebas serológicas y por marcadores genéticos. En la otra categoría, mucho más frecuente, la diabetes tipo 2, la causa es una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una respuesta secretora de insulina compensatoria inadecuada. En esta última categoría, un grado de hiperglucemia es suficiente para causar cambios patológicos y funcionales en diferentes tejidos diana, pero sin síntomas clínicos, puede estar presente durante un largo periodo de tiempo antes de que se detecte la diabetes

Types \ Stages	Normoglycemia	Hyperglycemia			
	Normal Glucose Regulation	Impaired Glucose Tolerance or Impaired Fasting Glucose (Prediabetes)	Diabetes Mellitus		
			Not insulin requiring	Insulin requiring for control	Insulin requiring for survival
Type 1*					
Type 2					
Other Specific Types**					
Gestational Diabetes**					

(1)

figura 1: desordenes de la glucemia: tipos etiológicos y estadios. * Incluso después de presentarse en cetoacidosis, estos pacientes pueden regresar brevemente a la normo glucemia sin requerir terapia continua, en raras ocasiones, los pacientes en estas categorías (p. ej., toxicidad de Vacor, diabetes tipo 1 que se presentan durante el embarazo) pueden necesitar insulina para sobrevivir.

PREVALENCIA

La Diabetes Mellitus, actualmente se encuentra en estudio de las autoridades de salud pública en el mundo debido a su elevada prevalencia, dado que puede afectar a personas de cualquier edad, sexo, clase social y área rural o urbana, así como su elevada morbilidad y costo farmacológico, En los últimos 10-20 años, la prevalencia mundial de Diabetes tipo 2 se ha incrementado de manera importante en niños y adolescentes. Algunos de los factores responsables de esta epidemia mundial,

son el sobrepeso, obesidad y la falta de actividad física. Se han identificado también múltiples factores ambientales y genéticos. Se calcula que la prevalencia de Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes es de 0.2 a 5%, habiéndose incrementado 10 veces a lo largo de las últimas décadas. (3)

En las estimaciones obtenidas bajo diferentes metodologías entre los años 1993 y 2012 se refleja una tendencia creciente sobre el número casos. (2) (3) (4). En Colombia la prevalencia es alta por lo cual llama la atención de las autoridades y se convierte en una de las principales preocupaciones del sistema de salud ya que los hábitos de la población favorecen que estos indicadores no sea probable que se reduzcan y por el contrario aumenten en número cada día.

Diversos estudios, bien sean orientados a describir prevalencia o bien a evaluar efectividad de programas de atención, han descrito el perfil de los pacientes con DM en Colombia. La gran mayoría de estos trabajos se han desarrollado en población adulta con DM tipo 2. Entre los años 2006 y 2007, en el marco de un estudio orientado a la evaluación de la atención rutinaria brindada a los pacientes con DM, se realizó una caracterización general de este perfil de pacientes, mayores de 30 años, vinculados al Sistema General de Seguridad Social en Salud. En una muestra de 406 pacientes se encontró una edad promedio de 62.4 años (DE 11.6), 55% mujeres y más del 90% con más de un factor de riesgo cardiovascular. Dentro del perfil de comorbilidades se detectaron 80.6% de los pacientes con hipertensión arterial, 12.3% con tabaquismo y 60% con dislipidemia. (15) Otros trabajos han caracterizado poblaciones circunscritas a programas desarrollados por iniciativa de algunos aseguradores y prestadores de servicios de salud. Entre 499 asistentes a un programa de control y seguimiento de la DM de un centro de primer nivel de complejidad de Cartagena, en el 2006, se encontró que 61% eran mujeres, la edad de los pacientes se encontraba entre 47 y 74 años y 36% presentaba una o más complicaciones crónicas. Respecto del perfil de comorbilidades, se encontró que 80% cursaba con hipertensión arterial, 40% con sobrepeso y 31% con obesidad. (15)

Tabla 1 Prevalencia de diabetes mellitus en Colombia: comparación de estimaciones publicadas (3)

PREVALENCIA	POBLACIÓN	CRITERIO Y MÉTODO DIAGNÓSTICO	
7.3% EN HOMBRES 7.4% EN MUJERES	≥ 30 AÑOS. RESIDENTES ZONA URBANA (BOGOTÁ). N=527	GLUCOSA ≥ 180 MG/DL. PUNCIÓN CAPILAR ÚNICA 2 HORAS LUEGO DE CARGA DE 75 GR DE GLUCOSA ORAL.	ASCHNER, 1993 .
7.3% IC95% [3.7 - 10.9] * EN HOMBRES 8.7% IC95% [5.2 - 12.3] EN MUJERES	30 - 64 AÑOS. RESIDENTES ZONA URBANA (BOGOTÁ).	GLUCOSA ≥ 180 MG/DL. PUNCIÓN CAPILAR ÚNICA 2 HORAS LUEGO DE CARGA DE 75 GR DE GLUCOSA ORAL.	ASCHNER, 1993
2.4% EN HOMBRES 3.6% EN MUJERES	30 - 64 AÑOS. RESIDENTES ZONA URBANA (BOGOTÁ).	GLICEMIA EN AYUNAS O POSPRANDIAL 200 MG/DL. GLICEMIA EN AYUNAS Y GLICEMIA 2 HORAS LUEGO DE CARGA ORAL DE 75 GR DE GLUCOSA.	SUÁREZ, 1993.
2.4% EN HOMBRES 3.6% EN MUJERES	25 - 64 AÑOS. RESIDENTES ZONA URBANA (BOGOTÁ). N=1553	GLUCOSA EN MUESTRA DE SANGRE TRAS PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA APLICADA A QUIENES HUBIESEN TENIDO GLICEMIA EN AYUNAS DE 110 - 125 MG/DL O TUVIESEN 3 O MÁS CRITERIOS DE ≠ SÍNDROME METABÓLICO .	ALAYÓN, 2006 .
7.4% IC95% [5.7 - 9.2] EN HOMBRES 8.7% IC95% [6.8 - 10.6] EN MUJERES	15 - 64 AÑOS. RESIDENTES ZONA URBANA (BUCARAMANGA). N=2989	GLUCOSA PLASMÁTICA ≥ 7.0 MMOL/L EN MUESTRA DE SANGRE EN AYUNAS O AUTORREPORTE DE DIAGNÓSTICO CONOCIDO DE DIABETES.	ESCOBEDO, 2009.
3.5% IC95% [2.5 - 4.8] EN HOMBRES 4.4% IC95% [3.5 - 5.4] EN MUJERES	PILOTOS CIVILES, EDAD PROMEDIO 42.6 AÑOS. N=614	GLUCOSA PLASMÁTICA ≥ 7.0 MMOL/L EN MUESTRA DE SANGRE EN AYUNAS O AUTORREPORTE DE DIAGNÓSTICO CONOCIDO DE DIABETES.	BAUTISTA, 2006.
1.30%	PILOTOS CIVILES, EDAD PROMEDIO 42.6 AÑOS. N=614	REGISTRO EN HISTORIA CLÍNICA DE GLICEMIA EN AYUNAS ≥ 100 MG/DL O DIAGNÓSTICO DE DIABETES.	ARTEAGA, 2010.
0.7% IC95% [0 - 2] EN HOMBRES 2.8% IC95% [1 - 3] EN MUJERES	25 - 50 AÑOS. RESIDENTES ZONA URBANA (SANTA ROSA DE OSOS). N=35	GLICEMIA ≥ 126 MG/DL EN MUESTRA DE SANGRE EN AYUNAS, CONSUMO DE MEDICACIÓN PARA TRATAMIENTO DE ¶ DIABETES O AUTORREPORTE DE	PATÍÑO, 2011.

		DIAGNÓSTICO CONOCIDO DE DIABETES.	
1.4% IC95% [0 - 2.8]	≥ 30 años. Residentes zona rural (Choachí).		Aschner, 2010.
7.9% IC95% [-7.4 - 23.2]	18 - 83 años. Indígenas, residentes zona rural (resguardo Cañamomo - Lomaprieta, Riosucio y Supía, Caldas). n=151	Glicemia ≥ 126 mg/dl en muestra de sangre en ayunas o autorreporte de diagnóstico conocido de diabetes.	Cardona, 2012.

Actualmente el ministerio de salud reconoce a las Empresas Promotoras de Salud (EPS) una prima anual por usuario, la cual varía según: sexo, grupo etario y ubicación geográfica (5), esta garantiza que la EPS oferte un listado establecido de servicios, insumos, dispositivos y medicamentos a sus afiliados, aquellos servicios que no se encuentren en esta lista también deben ser garantizados por la EPS y recobrados al ministerio por fuera de la prima.

COSTOS

Estimar el costo de las enfermedades tiene muchas complejidades, dado que este puede ser visto desde los costos directos (la atención de los profesionales de salud, gasto farmacéutico, dispositivos, laboratorios, rehabilitación) o desde los indirectos (Años de vida perdidos por discapacidad, costo de cuidadores, pérdida de productividad laboral, años de vida ajustados por calidad de vida), un gran volumen de literatura ha desarrollado estos conceptos (2) (6) (7).

Por ejemplo en el estudio del Dr Barceló en el 2003 sobre el costo de la diabetes mellitus en América latina y el Caribe tanto costos directos como indirectos, reportaron los siguientes costos asociados a tratamientos de las condiciones sistémicas generadas por la cronicidad de la diabetes mellitus (16); La diabetes fue responsable de más de 35 millones visitas médicas, con un precio de más de US \$ 888 millones. Como muchos como 1.8 millones de personas se vieron afectadas con enfermedades del corazón, y un número similar se vio afectado por la retinopatía. La nefropatía afectó a 0.8 millones de personas con diabetes, neuropatía, 1.1 millones y enfermedad vascular periférica, 0.8 millones. En general, las complicaciones de la diabetes fueron responsable de los costos de más de US \$ 2.4 mil millones. Entre las complicaciones diabéticas que estudiamos, el costo más alto fue atribuido a la nefropatía (US \$ 1.8 mil millones); esto era seguido por la retinopatía (US \$ 267 millones) y enfermedades cardiovasculares (más de US \$ 240 millones). Medicamentos,

hospitalizaciones, consultas y complicaciones han contribuido 43%, 10%, 24% y 23% de estos costos, respectivamente. la contribución global de los costos indirectos fue del 82% y de los directos el costo fue del 18%. La proporción de costos indirectos y directos varió algo entre los países: la menor proporción de los costos directos se encontraron en Argentina (7%) y los más altos en Nicaragua (66%). Los costos per cápita del cuidado de la diabetes fueron más altos en Cuba (US \$ 1219) y más bajo en Colombia (US \$ 442). el gasto medio per cápita en salud (último disponibles cifras) en la región fue de US \$ 220, mientras que el costo promedio del cuidado por persona con diabetes fue de \$ 703; era el más bajo en Haití (US \$ 24) y el más alto en Argentina (US \$ 882). En general, los costos de cuidar la diabetes eran más del 300% más altos que el gasto promedio en salud en América Latina y el Caribe: oscila entre el 68% en Argentina y el 2517% en Haití, Colombia presento en este estudio costos indirectos de US 2.171.000.000 mientras que los costos directos fueron de US 414.000.000

El costo total de los medicamentos para el manejo de la DM en América latina fue de más de US \$ 4.7 mil millones al año, de los cuales, el costo del tratamiento con insulina fue de US \$ 1.9 mil millones (8). Según el Observatorio de Diabetes en Colombia, el costo anual de la enfermedad controlada es de US \$1.132 sin embargo al incluir pacientes bajo tratamiento con insulina la cifra ascendía a US \$3.328, de los cuales se asumió que el 47% del costo corresponde al gasto farmacéutico de los pacientes (2).

Otros autores como el Dr Juan González en el 2009 en su publicación "Cost-of-illness study of type 2 diabetes mellitus in Colombia" obtuvo resultados para tratamiento directo e indirecto de la diabetes mellitus de la siguiente manera: El costo promedio por año extrapolado a la población colombiana fue estimada teniendo en cuenta una prevalencia tasa de 7.5% (5) y demográfica datos (45) para 2007. La media estimada costo total (es decir, directo e indirecto) atribuido a T2DM fue de 5.7 mil millones de pesos colombianos (U.S. \$ 2,7 millones). Apartado según el tipo, los costos directos fueron de \$ 1.95 mil millones de pesos colombianos (U \$ S 921 millones) y los costos indirectos fueron \$ 3,77 billones Pesos colombianos (U.S. \$ 1.77 millones). La Tabla 6 resume los costos totales y su desglose en costos indirectos y complicaciones en miles de dólares para la población colombiana en 2007. El treinta y cuatro por ciento del costo total era atribuible a los costos directos y 66% a indirectos costos. (2)

Nuevas opciones terapéuticas se encuentran disponibles para el manejo de la enfermedad (9), los cuales poseen costos superiores a las terapias convencionales, por lo que se espera que en los próximos años el gasto farmacéutico se incremente (9). Audifarma es gestor farmacéutico líder en el

mercado institucional con una cobertura de 6.3 millones de afiliados, distribuidos en 25 departamentos. El objetivo de este estudio es establecer los costos directos relacionados con el gasto farmacéutico por tipo de tratamiento y la efectividad de suministro sobre las diferentes alternativas terapéuticas que tiene el mercado colombiano.

CAPÍTULO 3

METODOLOGÍA

Estudio observacional retrospectivo, sobre la dispensación institucional de los tratamientos disponibles para la diabetes mellitus en Colombia. Fue realizada una consulta sobre las entregas de medicamentos para el tratamiento de esta patología desde 01 Enero al 31 de Diciembre 2017 obtenidos mediante la herramienta de negocios Business Objects de Audifarma S.A y almacenada en una base de datos de Excel 2016.

En ella se tuvieron en cuenta las siguientes variables: identificación del paciente, sexo, edad, fecha de dispensación del medicamento, principio activo dispensado, registro sanitario, cantidad dispensada y valor facturado, cada una de las terapias fue caracterizada por unidad mínima de presentación (Ej, Oral: mg, Insulina: IU) y las dosis diarias definidas (DDD) según la Organización Mundial de la Salud (10). Los tratamientos fueron agrupados por categorías según grupo relevante, para lo cual a cada uno se generó un informe sobre el promedio mensual de número de pacientes, DDD totales, efectividad de suministro y costo. Adicionalmente, se estratificó los resultados por sexo, rango de edad, región y si estaba incluido en la lista del plan beneficios. Todos los resultados se expresan en dólares calculado con la tasa de cambio valor del dólar promedio en el 2017 1 USD = 2,951 COP.

CAPITULO IV

ANALISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

RESULTADOS

Fueron dispensados en promedio 161.215 pacientes mensuales. El 58.4% es población femenina y el 88.4% de los pacientes se concentró en un rango de edad mayor de 45 años. La relación entre mujeres y hombres fue de 1,4:1. En la Tabla 2 se detalla el consumo por grupos relevantes:

TABLA 2 INFORME POR GRUPOS.

GRUPO		COSTO	COSTO MES	DDD	DDD MES	PACIENTES	DDD/PAC MES	COSTO PAC MES
RALES MONO	1	\$ 5.751.942,20	\$ 479.328,52	39.011.822,28	3.250.985,19	122.005	27	\$ 3,93
RALES COMBINADO	2	\$ 5.711.737,43	\$ 475.978,12	6.153.488,21	512.790,68	16.829	30	\$ 28,28
SULINAS	3	\$ 22.132.925,94	\$ 1.844.410,50	25.012.748,75	2.084.395,73	52.977	39	\$ 34,82
IONISTAS GLP-1	4	\$ 3.381.962,79	\$ 281.830,23	789.381,09	65.781,76	1.617	41	\$ 174,29

* Los grupos se clasificaron según su vía de administración y su forma presentación comercial según su composición.

El costo medio por paciente diabético fue de US\$19.1, lo que genero un gasto farmacéutico global cercano a US\$ 37 millones durante el 2017. En la estratificación por sexo, el valor del tratamiento mes de los hombres fue US\$1 superior que el gasto generado por las mujeres, en el caso de los adultos jóvenes hombres, este ascendió a los US\$26.4 en el mismo periodo. Los consumos

detallados por moléculas se encuentran en la Tabla 3:

TABLA 3 DISCRIMINADO POR MOLECULAS, Y LA CLASIFIACIÓN POR LOS SUBGRUPOS DE LOS MEDICAMENTOS.

EDICAMENTOS ANTIDIABETICOS COSTO \$36.978.568,37 TOTAL DDD \$70.967.440,34

ORAL MONO

MOLECULA	COSTO (USD)	DDD	COSTO (USD/DDD)	PACXMES	DDD/PAC MES
METFORMINA	\$ 2.163.579,38	29.211.970,35	\$ 0,07	115.826,25	21,02
LINAGLIPTINA	\$ 1.019.038,34	991.691,00	\$ 1,03	2.586,00	31,96
SITAGLIPTINA	\$ 879.423,38	647.051,00	\$ 1,36	2.058,42	26,20
AC. TIOCTICO	\$ 616.885,08	491.250,00	\$ 1,26	827,17	49,49
EMPAGLIFLOZINA	\$ 329.307,23	317.131,43	\$ 1,04	772,08	34,23
DAPAGLIFLOZINA	\$ 210.097,69	171.808,00	\$ 1,22	499,08	28,69
VILDAGLIPTINA	\$ 199.638,12	257.866,00	\$ 0,77	971,17	22,13
SAXAGLIPTINA	\$ 89.410,44	69.694,50	\$ 1,28	209,17	27,77
GLIMEPIRIDA	\$ 86.872,05	843.594,00	\$ 0,10	1.250,50	56,22
GLIBENCLAMIDA	\$ 83.782,38	5.936.801,00	\$ 0,01	19.946,83	24,80
GLICLAZIDA	\$ 50.735,67	49.370,00	\$ 1,03	97,50	42,20
CANAGLIFLOZINA	\$ 23.172,44	23.595,00	\$ 0,98	43,83	44,86

ORAL POLI

SITAGLIPTINA/METFORMINA	\$ 2.498.052,28	2.672.985,50	\$ 0,93	8.153,75	27,32
VILDAGLIPTINA/METFORMINA	\$ 1.450.314,57	1.727.539,00	\$ 0,84	5.302,58	27,15
LINAGLIPTINA/METFORMINA	\$ 602.272,79	578.130,00	\$ 1,04	1.585,08	30,39
SAXAGLIPTINA/METFORMINA	\$ 552.078,87	480.641,00	\$ 1,15	1.387,92	28,86
GLIMEPIRIDA/METFORMINA	\$ 236.093,60	361.427,00	\$ 0,65	380,00	79,26
DAPAGLIFLOZINA/METFORMINA	\$ 195.776,92	177.012,50	\$ 1,11	503,92	29,27
EMPAGLIFLOZINA/METFORMINA	\$ 104.262,30	82.585,71	\$ 1,26	155,83	44,16
METFORMINA/GLIBENCLAMIDA	\$ 57.678,52	57.687,50	\$ 1,00	\$2.653	4.962
CANAGLIFLOZINA/METFORMINA	\$ 15.207,58	15.480,00	\$ 0.98	\$2.324	2.906

INSULINAS

INSULINA GLARGINA	\$ 9.962.149,88	11.001.773,75	\$ 0,91	36.571,67	25,07
INSULINA DEGLUDEC	\$ 4.100.640,76	1.301.362,50	\$3,15	4.124,25	26,29
INSULINA GLULISINA	\$ 3.130.989,58	4.005.575,00	\$ 0,78	14.386,83	23,20
INSULINA DETEMIR	\$ 2.246.396,89	1.577.610,00	\$ 1,42	5.140,17	25,58
ASPARTATO	\$ 1.421.442,99	1.596.472,50	\$ 0,89	5.868,08	22,67
INSULINA LISPRO	\$ 800.724,90	1.024.932,50	\$ 0,78	3.549,67	24,06
INSULINA NPH	\$ 371.144,74	3.471.245,00	\$ 0,11	8.431,92	34,31
INSULINA ZINC H	\$ 76.565,71	904.025,00	\$ 0,08	2.414,42	31,20
INSULINA LISPRO BIFASICA	\$ 18.237,50	7.112,50	\$ 2,56	64,25	9,23
INSULINA NPH/ZINC	\$ 4.572,63	9.955,00	\$ 0,46	24,25	34,21
INSULINA NPH/ZINC	\$ 60,36	700,00	\$ 0,09	1,17	50,00

GLP 1

LIRAGLUTIDA	\$ 2.252.199,44	554.130,00	\$ 4,06	1.066,08	43,32
EXENATIDA	\$ 846.150,02	145.397,34	\$ 5,82	428,67	28,27
DILAGLUTIDA	\$ 226.148,61	67.968,75	\$ 3,33	155,42	36,44
LIXISENATIDA	\$ 57.464,72	21.885,00	\$ 2,63	56,08	32,52

TABLA 4: SUMINISTRO DURANTE PERIODO EVALUADO

EFECTIVIDAD DE SUMINISTRO	
	%
GENERAL	71,2%
SEXO	
FEMENINO	70,8%
MASCULINO	71,9%
TIPO DE MEDICAMENTO	
ORALES	69,0%
ORALES C	68,3%
INSULINAS	70,7%
A- GLP-1	66,1%
REGION	
AMAZONIA	60,9%
ANDINA	70,6%
EJE	72,2%
LLANO	62,5%
CARIBE	70,1%
PACIFICO	73,9%

El número de DDD de monoterapia oral al mes dispensado en el grupo de adultos jóvenes mujeres fue inferior en comparación a los otros dos subgrupos entre las mujeres, e inferior al mismo subgrupo de hombres. Posiblemente esto afectó de forma significativa el costo promedio de este subgrupo de este de medicamentos en esta población, el cual descendió a US\$2.5 al mes. Los medicamentos por fuera de la lista del plan de beneficios, en promedio representó el 34.4% del total del gasto, y el 18.4% del total del consumo en DDD, de ellos las mujeres representaron el 56.5%. Al observar el costo discriminado por territorios a nivel nacional, el valor más elevado por pacientes lo obtuvo la región pacífica con US\$22.9, mientras que el eje cafetero con US\$13,7 presento el valor más bajo. Para el corte del

año pasado, se presentó un índice de uso de insulinas de 33,5%, y un uso de Agonistas GLP1 del 1.2%. En cuanto a la efectividad de Suministro durante el periodo evaluado, se obtuvo los resultados de la Tabla 4.

DISCUSIÓN

Considerando el número de pacientes con dispensaciones de medicamentos anti diabéticos, los cuales se encuentran afiliados a los regímenes contributivo, subsidiado, especial y la presencia de Audifarma en todas las regiones del país, estos datos representarían el comportamiento del gasto farmacéutico de la diabetes en Colombia. Dentro de los posibles sesgos de este análisis se encuentran los usos off label de medicamentos como metformina, que en la práctica es utilizada en patologías ginecológicas y dermatológicas entre otras (19) (20) (21), sin embargo, todos los fármacos seleccionados tienen indicación exclusiva para diabetes según el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamento INVIMA. Para el cálculo de la efectividad de suministro, la limitación se encuentra que la ausencia de dispensación de un paciente podría ser a causa de traslado del usuario a una EPS en la cuales Audifarma no presta el servicio farmacéutico.

La diabetes mellitus se ha convertido en un reto para la salud pública en el mundo y en un determinante para la economía del sistema de salud por el costo de las nuevas terapias farmacológicas disponibles; según el ONS (observatorio nacional de salud), en Colombia se presentaron en promedio 178.308 casos nuevos de DM entre las mujeres y de 160.370 entre los hombres (2010-2014), observándose una tendencia a la disminución en los últimos 5 años (17). Audifarma es dispensador exclusivo de 4.3 Millones de afiliados, para los cuales fue posible determinar una prevalencia de 1.98%, valor significativamente inferior con la prevalencia registrada en 2015 por la OMS de 8.5% (18), adicionalmente, los datos obtenidos presentan coincidencias con los datos nacionales reportados en la Cuenta de Alto Costo (CAC), cuya proporción de mujeres sobre el total de personas diabéticas es cercana al 59% (19). El Observatorio Nacional de Salud, en el 2014 estableció la razón de mujeres a hombres en 1.3:1 (17). Las diferencias en la prevalencia pueden ser explicadas por múltiples factores; el primero de ellos es considerar que este estudio se realiza sobre una población con total cobertura por el servicio de salud, lo cual facilita la detección y tratamiento de la enfermedad, mientras que si se pretende hallar la prevalencia de Colombia, no será suficiente con las personas que se encuentran bajo tratamiento en las diferentes bases de datos de las Entidades Prestadoras de Salud ya que se debe contar con que si bien la cobertura alcanzada en 2015 en Colombia fue del 97,6% (20) no en su totalidad hacen uso de este servicio fundamental, algunos no son diagnosticados a correctamente a tiempo y padecen la enfermedad sin un tratamiento oportuno, incrementando la complejidad y costo de la farmacoterapia, otros pacientes

son tratados pero desisten al tratamiento por diferentes factores, sin incluir al porcentaje restante que no están registrados y que podrían presentar la enfermedad.

Estos resultados son de gran relevancia para el contexto colombiano, donde la información de los precios y su uso es escasa y fragmentada (21), debido que establece un precedente al brindar un primer análisis basado en la dispensación institucional de los tratamientos para la diabetes mellitus en Colombia. Teniendo en cuenta la fuente de información, podría servir como una herramienta para la toma de decisiones a nivel institucional y como insumo para posibles evaluaciones económicas relacionadas con la utilización de medicamentos antidiabéticos en cuanto a lo relacionado con la práctica clínica habitual, tal y como lo propone el Instituto de Evaluación Tecnológica de Salud (IETS), de Colombia. (22). Adicionalmente, sirve como insumo para la actualización de los costos generales de los pacientes diabéticos en Colombia, con el fin de estimar las intervenciones futuras de cara a la aplicación de la Guía de Práctica Clínica Colombiana para el manejo de Diabetes Mellitus tipo 2, expedida desde el año 2015 y que tiene como objetivo actualizarse en un periodo de 3 años (23).

El índice de uso de insulina calculado para el corte del año 2017, se encuentra por encima de lo estimado por Barceló, el cual fue del 20% como límite máximo (16). Adicionalmente, este índice se encontró por encima de lo reportado por el mismo estudio con datos oficiales a nivel de América Latina, el cual fue del 29% (16).

El incremento en el valor de la prima por el listado del plan de beneficios está dada por diferentes factores como lo son la inclusión de nuevas tecnologías al listado, el incremento del consumo, cambio de la preferencia en la formulación, el comportamiento de los precios, la regulación del valor de venta de medicamentos, la inflación entre otros; los cual se compensan de forma retrospectiva. Es por esto que es necesario tener indicadores de gasto que permitan realizar seguimientos sobre este comportamiento y como se ven reflejado sobre resultados en salud. Evaluar cuanto de la prima reconocida por el Estado es utilizado en diagnósticos específicos, podrá favorecer diferentes modelos de contratación (24) (25), equilibrando el pago a instituciones con mayor carga de la enfermedad y evitando pagos poblacionales que restringen la afiliación de pacientes con alta morbilidad.

Conclusiones.

Como resultado global de este estudio se estima que el gasto mensual por paciente es de USD\$ 19.1, no muy lejano del valor indirecto a partir de las estimaciones de Barcélo et al (16) el cual estima un gasto farmacéutico mensual de USD\$ 18 s para el año 2015. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las estimaciones de Barcélo no tienen en consideración los efectos económicos de las nuevas moléculas antidiabéticas, si no únicamente los costos de la Metformina como terapia Oral e Insulina como terapia inyectable (16). El uso de otro tipo de alternativas terapéuticas que ha entrado con un mayor costo, debe ser considerado como alternativas que requieren evaluación como lo propone Laudo y Puigdevall (26). Por lo que se puede considerar que estos medicamentos utilizados en segunda línea, pueden tener un impacto económico fuerte. Adicionalmente, el uso de medicamentos Agonistas de receptor GLP-1 tal y como lo expone la evaluación económica de la guía de práctica clínica colombiana no es costo efectivo, por lo que su uso, puede aumentar los costos de tratamiento de forma considerable frente a las terapias orales. (23).

Este estudio da una perspectiva general del gasto farmacéutico que según estimaciones del Organización Panamericana de la Salud (OPS) representa el 22% del costo general de la DM en el año 2014, de un total de USD\$41.165 Millones que representan los costos directos en América Latina y el Caribe. Para Colombia, el costo percapita anual según la misma organización es de USD\$1.055 anuales, el cual se encuentra situado debajo de la media de la región Latinoamérica. (16). Teniendo en cuenta los valores reportados por la base de datos del SISMED para el año 2016, el gasto farmacéutico por uso de antidiabéticos estaría calculado en el 33.8% del gasto de medicamentos global en Colombia.

REFERENCIAS

1. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. **American Diabetes Association**. 2014, Diabetes care, pp. ,S81-S90.
2. *Cost-of-illness study of type 2 diabetes mellitus in Colombia*. **González, J, Walker, J and Einarson, T**. 1, 2009, Rev Panam Salud Publica, Vol. 26, pp. 55-63.
3. *Diabetes en Colombia: descripción de la Epidemiología Actual*. **Tamayo, D**. 2012, Organización para la Excelencia de la Salud.
4. **W.H.O.** *World Health Statics 2015*. 2015.
5. **Ministerio de Salud y Proteccion Social**. *Minsalud define valor de la UPC para 2017*. 2016. Boletin de Prensa No 274 de 2016.
6. *Pharmaceutical Expenditure for Diabetes Mellitus in a Region of Spain as Clinical Risk Group*. **Alvis, E, et al**. 30, 2012, Revista Gerencia y Políti, Vol. 15, pp. 68-78.
7. *The direct and indirect cost of diabetes in Italy: a prevalence probabilistic approach*. **Marcellusi, A, et al**. 2016, Eur J Health Econ, pp. 139-147.
8. *The Cost of diabetes in Latin America and the caribbean*. **Alberto, Barceló, et al**. 1, s.l. : Bulletin of the world health organization, 2003, Vol. 81, pp. 19-27.
9. *Nuevos faramacos en diabetes*. **Aylwin, C**. 2016, Rev med clin condes, pp. 235-256.
10. *¿cuántos millones tiene diabetes?* **Rhys Williams, S.W., Jonathan Shaw**. 1, s.l. : Diabetes y sociedad, 2005, Vol. 50. p. 29-31..
11. *Costos economicos de la diabetes mellitus en Cartagena De Indias*. **Carranza Conde, Victor and Alvarez Arias, Geovany and Guzman, Nelson Alvis Asesor**. Cartagena : Universidad de Cartagena, 2014.

12. *El control de la diabetes mellitus y sus complicaciones en Medellín Colombia. 2001-2003.* **Villegas Perrasse, Abad S, Faciolince S, Hernández N, Maya C, Parra L.** 393-402, Medellín : Panam Salud Pública, 2006, Vol. 20.
13. *Complicaciones crónicas, hipertensión y obesidad en pacientes diabéticos en Cartagena, Colombia.* **Alayón A, Altamar-López D, Banquez-Buelvas C, Barrios-López K.** 6, Bogotá : Revista Salud Pública , 2009, Vol. 11. 857-864.
14. *Prevalencia de control glucémico y factores relacionados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Hospital Universitario de San Rafael.* **Alba LH, Bastidas C, Vivas JM, Gil F.** 6, Bogotá : Gac Méd Méx, 2009, Vol. 146. 469.
15. *Quality and effectiveness of diabetes care for a group of patients in Colombia.* **Machado-Alba, Jorge E and Moncada-Escobar, Juan C and Gaviria, Henry.** 529,535, s.l. : Revista panamericana de salud pública, 2009, Vol. 26.
16. *The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean in 2015: Evidence for decision and policy makers.* **Barcelo, Alberto, et al.** 2017, J Glob Health, p. 7(2): 020410.
17. *Quinto Informe ONS: carga de enfermedad por enfermedades crónicas no transmisibles y discapacidad en Colombia.* **Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud.** Colombia : Imprenta Nacional de Colombia, 2015. ISSN: 2346-3325.
18. **Organization, World Health.** World Health Statics 2015. [book auth.] W.H.O. *World Health Statics 2015.* 2015, p. 103.
19. *Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamerica: la experiencia de Colombia.* **H, Vargas-Uricoechea and LA, Casas Figueroa.** 5, s.l. : Clin Investig Arterioscler, 2016, Vol. 28.
20. **Social, Ministerio De Salud y Proteccion.** *En 2015 aumentó en 990.385 personas el número de afiliados al sistema de salud.* Bogotá D.C : Boletín de Prensa No 069 de 2016 MinSalud, 2016.
21. **Social, Consejo Nacional de Política Económica y.** *Documento Conpes Social 155.* Bogota D.C. : Ministerio de Salud y Protección Social, 2012.
22. **Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en.** *Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud.* Bogota D.C. : s.n., 2014.
23. **social, Ministerio de salud y protección.** *Guia de practica Clinica para diagnostico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años.* 2016 : s.n., 2015.

24. *Grupos relacionados por el diagnóstico: experiencia en tres hospitales de alta complejidad en Colombia.* **Cortés, A., Gorbanev, I., Agudelo-Londoño, S., & Yepes, F. J.** s.l. : Universitas Médica, Vol. 57(2).
25. *Costos de prestaciones de Pago Asociado de Diagnóstico (PAD) en un hospital provincial chileno.* . **Zuniga-Jara, S., & Guede, J.** s.l. : Cuadernos de Contabilidad, Vol. 14(35).
26. *¿Que aportan los nuevos antidiabeticos orales?* **Laudo Pardos, Consuelo and Puigdevall Gallego, Victor.** 2016; 48(5), Aten Primaria, pp. 279-280.
27. *Consultation, W. H. O.* . **Consultation, W. H. O.** 1999, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications.
28. *Diabestes en Colombia Costos asociados con su cuidado.* **Tamayo, Diana Carolina.**
29. *Diabetes en Colombia: Costos asociados a su cuidado.* **Tamayo, D.** 2008, Observatorio de Diabetes en Colombia, pp. 01-09.
30. **methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics.** ATC/DDD Index 2018. [Online] Norwegian Institute of Public Health, 12 20, 2017. [Cited: 01 21, 2018.] https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
31. *Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica.* **García Sabina, A., Rey, R. R., Martínez-acheco, R.** s.l. : Farmacia Hospitalaria, Vols. 35(5),264-277.
32. **Pública., Ministerio de Salud.** Diagnóstico y tratamiento del acné: Guía Práctica Clínica. Primera Edición Quito: Dirección Nacional de Normatización. [Online] 2015. <http://salud.gob.ec>.
33. *Metformin: A candidate for the treatment of gynecological tumors based on drug repositioning.* . **IRIE H, BANNO K, YANOKURA M, et al.** s.l. : Oncology Letters., 2016, Vols. 11(2):1287-1293.