

Análisis de costo-efectividad del uso de Detemir en pacientes con diabetes tipo 2 en riesgo de presentar eventos cardiovasculares y muerte en Colombia

Cost-effectiveness of using Detemir for patients with type 2 diabetes in risk of cardiovascular events and death in Colombia

Martín Romero Prada¹, Nelson Alvis Guzmán²,
Diana Chávez Bejarano³, Elizabeth Karpf Benavides⁴

Resumen

Objetivo: Analizar la costo-efectividad del uso de Detemir frente a otras insulinas (Glargine e NPH) para tratamiento de diabetes tipo 2 en Colombia.

Métodos: Mediante un modelo de Markov se analizó la costo-efectividad desde la perspectiva del tercero pagador, en una cohorte de 10000 personas de 45 años, en un horizonte temporal de 5 años. Como desenlaces se evaluaron eventos cardiovasculares y muertes evitadas –medidas en Años de Vida Salvados (AVS)– relacionadas con eventos de hipoglicemia severa. Los costos se tomaron de bases de datos de prestadores de servicios de salud a precios 2013. Se utilizó una tasa de descuento del 3% para costos y resultados. Se aplicó un análisis de sensibilidad para comprobar la robustez del modelo.

Resultados: Detemir presentó un menor número de eventos de hipoglicemia severa (730) frente a Glargine (1.910) y NPH (2.140), y un menor número de eventos macrovasculares (1.053) y microvasculares (1.019) frente a Glargine (1.116, 1.037, respectivamente) y NPH (1.129 y 1.042, respectivamente). Detemir evitó 122 y 147 muertes frente a Glargine y NPH, respectivamente, equivalentes a 4.233 y 3.513 AVS, respectivamente. Tras el descuento el ICER por AVS con Detemir frente a Glargine fue de USD \$ 998,39 y frente a NPH fue de USD \$4.096,86. En el análisis de sensibilidad tipo Montecarlo, Detemir se mantiene costo-efectivo en el 100% de los casos, según el umbral propuesto por la OMS.

Conclusiones: Detemir, desde la perspectiva del tercero pagador, es costo-efectivo frente a Glargine y NPH para tratamiento de diabetes tipo 2 en Colombia.

Palabras clave: diabetes tipo 2, Detemir; insulina, insulina Glargine, costo-efectividad.

¹ Fundación Salutia - Centro de Investigaciones en Economía, Gestión y Tecnologías en Salud. martin.romero@salutia.org

² Profesor asociado. Grupo de Investigación en Economía de la Salud, Universidad de Cartagena. nalvis@yahoo.com

³ Investigadora Junior. Fundación Salutia - Centro de Investigaciones en Economía, Gestión y Tecnologías en Salud. diana.chavez@salutia.org

⁴ Investigadora Junior. Fundación Salutia - Centro de Investigaciones en Economía, Gestión y Tecnologías en Salud. karpf.eli@gmail.com

Correspondencia: Martín Romero. Fundación Salutia Centro de Investigaciones en Economía, Gestión y Tecnologías en Salud. Carrera 71B n° 116A-12. Bogotá, D.C. (Colombia).

Tel: 57 1-613-4609. Fax: 571-617-9133. martin.romero@salutia.org

Fecha de recepción: 7 de marzo de 2014
Fecha de aceptación: 4 de abril de 2014

Salud Uninorte
Vol. 30, N° 2, 2014
ISSN 0120-5552
<http://dx.doi.org/10.14482/sun.30.1.4309>

Abstract

Objective: Analyze the cost-effectiveness of using Detemir versus using other insulins (Glargine and NPH insulin) for treatment of type 2 diabetes in Colombia.

Methods: A Markov model was used to evaluate cost-effectiveness of Detemir from a third-party payer's perspective in a hypothetical cohort of 10,000 patients, aged 45 years, with type 2 diabetes in risk of cardiovascular events and death in a 5-year time horizon. Both cardiovascular events and deaths avoided –expressed in Life-Year Saved– related to severe hypoglycemia events were considered as outcomes. Costs were obtained from health care providers databases at 2013 prices. A discount rate of 3% was applied to costs and outcomes. A sensitivity analysis was conducted to test the robustness of the model.

Results: In the model, using Detemir has fewer numbers of severe hypoglycemic events (730) versus NPH insulin (1,910) and Glargine (2,140), and fewer number of macrovascular (1,053) and microvascular (1,019) events versus Glargine (1,116; 1,037) and NPH (1,129; 1,042). Using Detemir, 122 and 147 deaths were avoided compared to Glargine and NPH respectively; those figures are respectively equivalent to 4,233 and 3,513 Life-Year Saved. As discount was applied the ICER per Life-Year Saved for Detemir versus Glargine was US\$ 998.39 and USD 4,096.86 against NPH insulin. In the Montecarlo sensitivity analysis Detemir remains cost effective in 100% of cases according to the WHO-proposed threshold.

Conclusion: From a third-party payer's perspective, Detemir is cost-effective compared to Glargine and NPH insulin for treatment of type 2 diabetes in Colombia.

Key words: type 2 diabetes, Detemir; insulin, insulin Glargine, cost-effectiveness.

INTRODUCCIÓN

La diabetes es hoy un problema de salud pública a nivel mundial que afecta a cerca de 366 millones de personas, y para 2030 se espera que sean 552 millones (1). La diabetes tipo 2 representa del 85-95% de todas las diabetes en los países de ingresos altos, y en países de ingresos bajos y medios representa un porcentaje aún mayor (1). Además de impactar la calidad de vida, la diabetes es responsable de una proporción importante del gasto sanitario, y la mayor parte de sus costos es atribuible al tratamiento de sus complicaciones macrovasculares y microvasculares (2).

La insulina está indicada en pacientes con diabetes tipo 2 que no logran control glucémico adecuado mediante ejercicio, dieta o

terapia con antidiabéticos orales (3). Aunque estas últimas medidas pueden inicialmente controlar la enfermedad, la mayoría de los pacientes presenta disfunción progresiva de las células Beta del páncreas, y con el tiempo requieren terapia con insulina, sola o en combinación con antidiabéticos orales, para un control satisfactorio (4).

El Ensayo de Control de la Diabetes y Complicaciones (DCCT, por su sigla en inglés) y el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS, por su sigla en inglés) han demostrado los beneficios del control intensivo de la glucemia para prevenir o retrasar el desarrollo y progresión de las complicaciones a largo plazo. Sin embargo, el control intensivo de la glucemia, en particular con la terapia de insulina, se asocia con una mayor incidencia de la hipoglicemia como principal

efecto adverso, causado, entre otros factores, por: a) respuestas defectuosa y deficiente, b) hiperinsulinización relativa, c) ejercicio excesivo o no planificado, d) dosis errónea de insulina, e) exceso de efectos insulíntricos de algunos secretagogos orales, y f) fracaso de las preparaciones de insulina tradicional que buscan simular patrones fisiológicos (5).

Episodios graves de hipoglicemia pueden ir acompañados de confusión, desorientación, comportamiento irracional, convulsiones, coma, deterioro permanente de la función cerebral, graves lesiones e incluso la muerte. Episodios asintomáticos pueden ir acompañados por una isquemia miocárdica silenciosa (6). Más del 35% de los pacientes con diabetes tipo 2 experimenta, durante la evolución de la enfermedad, al menos un episodio de hipoglicemia grave que requiere atención. El no reconocimiento de la hipoglicemia constituye un grave riesgo para la vida del paciente diabético y compromete su calidad de vida (7).

Las nuevas insulinas análogas (Glargine o Detemir) son tan eficaces como la insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) frente a la meta de reducción de la Hemoglobina glucosilada (HbA1c); sin embargo, demuestran menos riesgo de hipoglicemia. Esto probablemente debido a que estas nuevas insulinas tienen una menor variabilidad inter- e intraindividuo y una vez alcanzada la concentración efectiva en sangre, su nivel tiende a permanecer constante. Se ha calculado que con el uso de análogos de acción prolongada en reemplazo de la NPH se podría obtener una reducción adicional de la HbA1c del orden de 1%, sin incrementar el riesgo de hipoglicemia. Desafortunadamente, sus altos precios constituye la principal limitante para generalizar su uso (8).

Aunque no existe explicación clara sobre la relación entre la hipoglicemia severa y la presentación de los eventos cardiovasculares y la muerte, Zoungas et al. (9) analizaron una cohorte de 11140 pacientes con diabetes tipo 2, durante 5 años, en 215 centros de 20 países, y observaron una asociación entre hipoglicemia severa y la presentación de eventos macrovasculares (infarto miocárdico y accidente cerebro vascular [RR:2,88 IC95% 2,01 - 4,12]), microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía [RR:1,81 IC95% 1,19 - 2,74]) y muerte [RR:2,69 IC95% 1,97 - 3,67] (9). Aunque esta asociación no establece de manera definitiva una relación causal, resulta importante evitar la ocurrencia de estos eventos dentro del manejo del paciente.

Por su parte, la insulina Detemir administrada una o dos veces al día es al menos tan eficaz como la insulina NPH en el mantenimiento del control glicémico en general, con un riesgo más bajo de hipoglicemia, especialmente hipoglicemia nocturna, en comparación con la insulina NPH. Adicionalmente, los pacientes tratados con Detemir tienen mejor control del peso corporal (10).

En vista de lo anterior, el objetivo de este estudio fue analizar la costo-efectividad del uso de Detemir en pacientes con diabetes tipo 2 frente al uso de otras insulinas (NPH y glargine), desde la perspectiva del tercero pagador en Colombia.

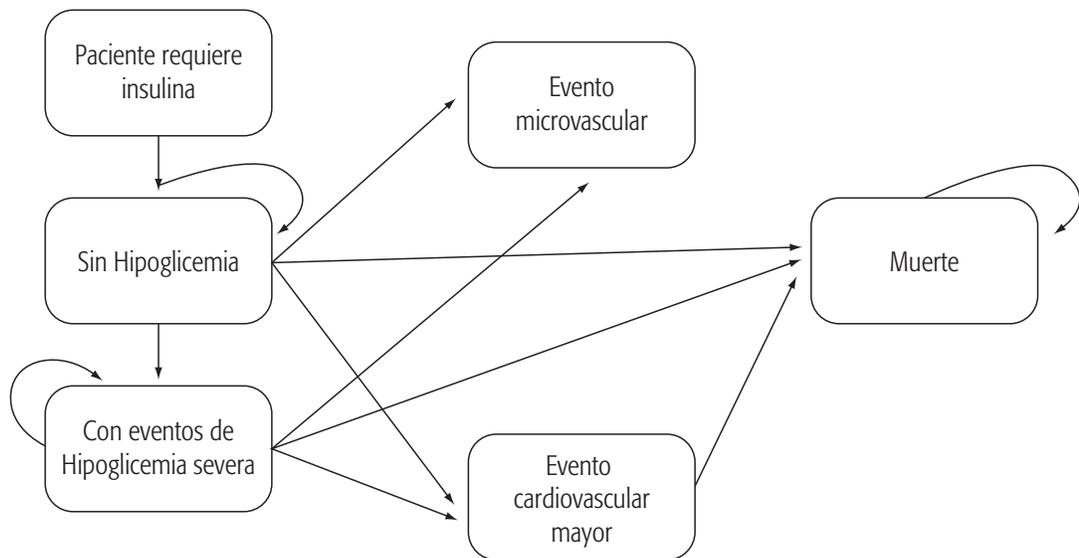
MÉTODOS

Modelo económico

Se diseñó un modelo de cadenas de Markov (figura 1) que simula la historia natural de la enfermedad y representa los estados y desenlaces para pacientes con diabetes mellitus

tipo 2 tratados con insulina (NPH, Detemir o Glargine) dada la presentación o no de hipoglicemia más sus complicaciones (muertes y eventos cardiovasculares). En el modelo, el paciente en tratamiento con insulina puede presentar episodios de hipoglicemia que, independiente de los diferentes niveles de

riesgo de presentar eventos microvasculares o macrovasculares, lo podrían llevar de manera directa a la muerte. Aunque el modelo considera tres brazos de tratamiento, uno por cada tipo de insulina, la figura 1 simplifica esta situación.



Fuente: elaborada por los autores.

Figura 1. Modelo de Markov que simula la historia natural de la enfermedad

Sobre una cohorte hipotética de 10000 pacientes, en cada uno de los tres brazos del modelo, en primer lugar se simuló probabilísticamente la opción de presentar episodios de hipoglicemia. Y en un segundo momento se corrió un modelo aleatorio de presentación de eventos microvasculares, macrovasculares y muertes sobre los pacientes que estuvieran en los estados: “sin hipoglicemia” y “con evento de hipoglicemia severa”, en un horizonte de análisis de 5 años con ciclos de 26 semanas. Los desenlaces analizados fueron eventos de hipoglicemia severa, muertes evitadas y años de vida salvados (AVS). Para estimar las razones de costo efectividad incremental (ICER) se comparó el brazo tratado con De-

temir con el brazo de insulina NPH y el de Glargine, respectivamente. Tanto para costos y resultados se aplicó una tasa de descuento de 3% anual. Las probabilidades de presentación de hipoglicemia severa, según el tipo de insulina en el tratamiento, se obtuvieron de distintos estudios clínicos y metaanálisis [4], [13-15], tal como se muestra en la tabla 1.

La probabilidad de presentación de eventos microvasculares, eventos macrovasculares y muerte se estimaron a partir del estudio Zoungas et al. [9] utilizando los riesgos de estos episodios en los pacientes que presentaron hipoglicemia severa (tabla 2).

Tabla 1. Probabilidades de presentación de hipoglicemia severa para Detemir, Glargine e Insulina NPH en periodos de 26 semanas de seguimiento

Riesgo de Hipoglicemia severa			Estudio
Detemir	Glargine	NPH	
0,004219 (n=237)	-	0,0252101 (n=238)	Hermansen (2006) ^[13]
0,017595 (n=341)	-	0,01829268 (n=164)	Haak (2005) ^[14]
-	0,0038610 (n=259)	0,02316602 (n=259)	Rosenstock (2001) ^[4]
-	0,02452316(n=367)	0,01799486 (n=389)	Riddle (2003) ^[15]

Fuente: elaboración y datos calculados por los autores a partir de los estudios citados.

Tabla 2. Probabilidades de presentación de eventos macrovasculares, microvasculares y muerte

Evento	Pacientes con antecedente de hipoglicemia severa	Pacientes sin antecedente de hipoglicemia severa
Evento macrovascular	[0,098 – 0,188]	[0,096 – 0,108]
Eventomicrovascular	[0,065 – 0,143]	[0,096 – 0,107]
Muerte	[0,144 – 0,256]	[0,053 - 0,156]

Fuente: Cálculo de los autores a partir de Zoungas et al. [9].

Costos

Se incluyeron costos directos de atención de hipoglicemia severa y los de las complicaciones cardiovasculares, de acuerdo con los precios de mercado para el año 2013 y de

acuerdo con la revisión de bases de datos de aseguradoras colombianas. Los costos de medicamento se calcularon para un paciente que en promedio utilice 30 UI/día según precios medianos de mercado para cada uno de los tipos de insulina (tabla 3).

Tabla 3. Costos de medicamentos y de atenciones de evento cardiovascular e hipoglicemia severa

Medicamento	Costo por unidad (COP\$)
Detemir (Levemir® 100 U.I. x 3 ml)	26.392
Glargine (Lantus® Sol iny 1 cartucho 3 ml)	25.075
Insulina NPH (Humulin® 100 UI/ 10 ML vial)	10.203
Evento	Costo por unidad (COP\$)
Evento cardiovascular	19.045.160
Evento microvascular	1.535.309
Manejo en urgencias de un episodio de hipoglicemia severa	450.755*

Fuente: cálculo de los autores.

* Incluye costo sala de observación en urgencias, consulta por urgencias, ampolla de 1 mg de Glucagón y bolsa de 500 cc de Dextrosa al 5%.

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad multivariado tipo Montecarlo utilizando como rango los intervalos de confianza establecidos en el caso base, en cada ciclo, en un horizonte temporal de 5 años y desarrollando 1000 iteraciones.

Para determinar el umbral aceptable se estableció el costo por muerte evitada. Teniendo en cuenta que la edad promedio de ocurrencia de la enfermedad es 45 años y que la esperanza de vida actual para Colombia es de 74 años [16]; por tanto, cada muerte evitada correspondería a 29 Años de Vida Salvados (AVS) aproximadamente.

Por otro lado, dado que el Producto Interno Bruto per capita (PIB pc) reportado para Colombia para 2013 [17] fue de US\$ 7.748, que la Tasa Representativa del Mercado promedio fue COL\$ 1.869,10 x USD \$1 para 2013 [18], y

que la Organización Mundial de Salud (OMS) acepta como umbral del costo –para países como Colombia– hasta 3 veces el PIB pc, por tanto, en este estudio se estimó que el umbral del costo por cada muerte evitada sería hasta de COL\$ 1251 millones, teniendo en cuenta la cantidad de AVS por muerte evitada.

RESULTADOS

Análisis del caso base

Para las condiciones del caso base, el brazo de los pacientes tratados con Detemir presentó menor número de eventos de hipoglicemia severa y menor probabilidad de presentación de eventos macrovasculares y microvasculares frente a los comparadores. Desde el punto de vista de costos, Detemir y Glargine presentaron costos similares entre sí, aunque mayores (más de dos veces) comparados con el brazo tratado con NPH (tabla 4).

Tabla 4. Eventos y costos totales de eventos en el horizonte temporal de 5 años en una cohorte de 10000 pacientes

	Eventos de hipoglicemia severa	Muertes secundarias a eventos cardiovasculares	Eventos macro vasculares	Eventos micro vasculares	Costos (COP\$)
Detemir	730	1.114	1.053	1.019	151.407.185.048
Glargine	1.910	1.236	1.116	1.037	145.140.749.281
NPH	2.140	1.261	1.129	1.042	118.332.503.313

Fuente: cálculo de los autores.

Al aplicar la tasa de descuento del 3% sobre los desenlaces y los costos, en el modelo, se pudo establecer que Detemir es costo-efectivo comparado con los otras dos insulinas consideradas en el modelo; siendo más contun-

dente el resultado en cuanto a las muertes evitadas, con un costo por muerte evitada de 52 millones de pesos colombianos frente a Glargine y 214 millones frente al brazo tratado con insulina NPH (tabla 5).

Tabla 5. Costos incrementales descontados e Índice de Costo-Efectividad Incremental para Detemir frente a NPH y Glargine, y Glargine frente a NPH

	Detemir vs. NPH	Detemir vs. Glargine	Glargine vs. NPH
Δ costos (COP\$)	31.566.372.708	6.372.210.960	25.194.161.748
Δ eventos microvasculares	(19)	(15)	(4)
Δ eventos cardiovasculares	(66)	(54)	(12)
Δ muertes	(147)	(122)	(25)
ICER (COP\$)/muerte evitada	214.618.348	52.322.368	1.027.277.488

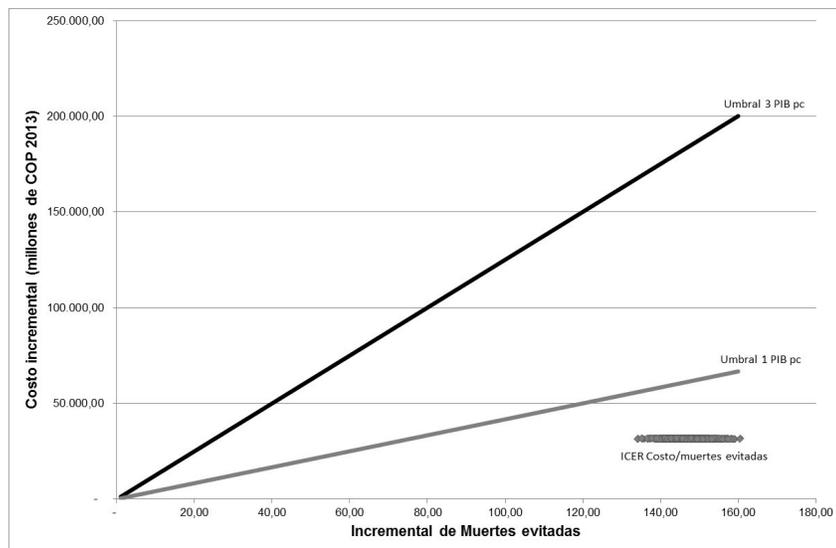
Fuente: cálculo de los autores.

Análisis de sensibilidad

Las 1000 iteraciones del análisis de sensibilidad tipo Montecarlo se presentan en la figura 2, donde se compara Detemir frente a insulina NPH, y en la figura 3 se compara Detemir frente a Glargine; ambas comparaciones se consideran desde el punto de vista de muertes evitadas y costos.

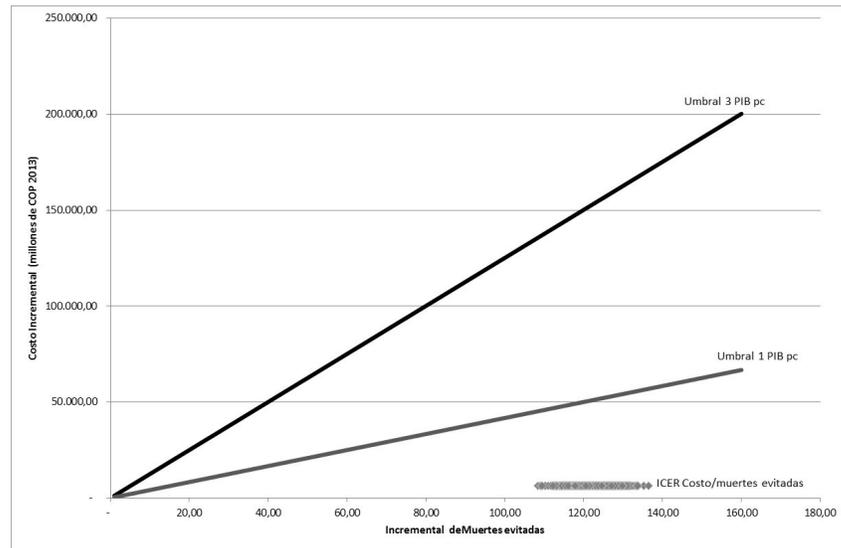
las iteraciones realizadas, Detemir se mantiene costo-efectivo, teniendo en cuenta el umbral propuesto en las dos comparaciones realizadas. Las iteraciones de comparación con insulina NPH se localizaron cerca a la dominancia en todos sus casos. En el análisis tampoco se identificaron puntos extremos ni dispersos; esto evidencia la robustez del modelo.

Dada la ubicación de los resultados que se muestran en las figuras 2 y 3, en el 100% de



Fuente: elaboración y cálculo de los autores.

Figura 2. Scatter Plot para 1000 iteraciones mostrando el ICER de muertes evitadas comparando el uso de Detemir frente a Insulina NPH



Fuente: elaboración y cálculo de los autores.

Figura 3. ScatterPlot para 1000 iteraciones mostrando el ICER de muertes evitadas comparando el uso de Detemir frente a Glargine

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio de costo-efectividad del uso de Detemir en un país en desarrollo. De manera similar a los resultados en países desarrollados [19-22], este estudio mostró que Detemir es costo-efectivo frente a los dos comparadores. Sin embargo, este estudio da un paso adicional en la investigación al establecer un desenlace más contundente: controlar la mortalidad.

Para las condiciones del caso base (10 000 pacientes por brazo en un horizonte temporal de 5 años), el modelo muestra que con el uso de Detemir se presenta un menor número de eventos de hipoglicemia severa; en concordancia con lo reportado en varios estudios clínicos (13-14, 23-25) que presentan a las nuevas insulinas como una ventaja frente a la Insulina NPH en la protección de presentar hipoglicemia.

Los resultados, desde el punto de vista de la efectividad de Detemir en la prevención de eventos de hipoglicemia severa y en especial su asociación con la disminución de muertes en el horizonte temporal frente a los dos comparadores, muestran la coherencia del análisis realizado. Sin embargo, es claro que el mayor costo del brazo de Detemir hace que el tomador de decisiones considere en su análisis el posible impacto presupuestal del uso de Detemir, debido a la alta prevalencia de la enfermedad.

Aunque la ventaja de Detemir es importante frente a la Insulina NPH, las diferencias en costo lo mantienen más costo-efectivo por debajo del umbral propuesto según las recomendaciones de la OMS; debido a esto es importante realizar un análisis de impacto presupuestal detallado que permita tomar las decisiones adecuadas.

Una situación similar, aunque más contundente, resulta al comparar Detemir con el brazo tratado con Glargine en términos de costo-efectividad. El análisis de sensibilidad mostró cómo los resultados obtenidos a favor de Detemir son persistentes y están a favor de la disminución de la incertidumbre que puedan presentar los resultados.

A pesar de esto, reconocemos que la no existencia de estudios cabeza a cabeza que comparen Detemir con Glargine podría afectar la generalización de las conclusiones; sin embargo, el metaanálisis (11) y la revisión sistemática (12) utilizados como fuente de datos avalados por su calidad y comparabilidad, así como la técnica de análisis, contribuyen a disminuir estas limitaciones.

En conclusión, el uso de Detemir resulta más recomendable frente al uso de Glargine y de NPH en pacientes con diabetes tipo 2, ante la probabilidad de presentar hipoglicemias severas y el riesgo de presentar eventos cardiovasculares y muertes, por su mayor efectividad y su relación de costo-efectividad por desenlace evitado para Colombia desde la perspectiva del tercero pagador.

Conflicto de interés: ninguno.

Financiación: Este estudio recibió financiación parcial gracias al contrato entre la Fundación Salutia y Novo Nordisk Colombia A/S, realizado entre el 8 de noviembre de 2010 y 8 de mayo de 2011 en Bogotá, D.C. (Colombia).

REFERENCIAS

1. International Diabetes Federation. *The Global Burden of Diabetes*. IDF Diabetes Atlas. 5th ed. [Internet]. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2011. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>
2. Nesto RW. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(Supl 6):11-8.
3. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(Supl. 1):1-201. <http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf>
4. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr. et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631-6.
5. Davis S, Alonso MD. Hypoglycemia as a barrier to glycemic control. *J Diabetes Complications* 2004;18:60-8.
6. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated-haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b5444.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997;46:271-86.
8. Organización Panamericana de la Salud. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2. Washington, D.C. 2008. <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/nc/dia-guia-alad.pdf>
9. Zoungas S, Patel A, Chalmers J et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-8.
10. Chapman TM, Perry CM. Insulin Detemir: A review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004;64:2577-95.
11. Horvath JK, Berghold A, Ebrahim SH et al. Análogos de insulina de acción prolongada versus insulina NPH (insulina isófana

- humana) para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus 2008;4. Traducida de The Cochrane Library, 2008, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. La Biblioteca Cochrane Plus.
12. Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14:1-248.
 13. Hermansen DM, Derezinski T, Martinez G et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269-74.
 14. Haak TA, Draeger E, Suntutum M et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin Detemir compared to NPH insulin in patients with 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:56-64. Pubmed.
 15. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
 16. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Proyecciones Nacionales y Departamentales de Población 2005-2020. Bogotá, D.C. (Colombia): DANE, 2010. Disponible en: http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/proyepobla06_20/7Proyecciones_poblacion.pdf
 17. Grupo del Banco Mundial. PIB (USD a precios actuales). Indicadores [Internet]. Washington, D.C. Disponible en: <http://datos.bancomundial.org/indicador/NY.GDP.PCAP.CD>
 18. Banco de la República de Colombia. Series estadísticas, Tasa de Cambio [Internet]. Bogotá, D.C. (Colombia): Banco de la República. Disponible en: http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see_ts_cam.htm
 19. Tunis SL, Minshall ME, Conner C et al. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1273-84.
 20. Valentine WJ, Palmer AJ, Erny-Albrecht KM et al. Cost-effectiveness of basal insulin from a US health system perspective: comparative analyses of detemir, glargine, and NPH. *Adv Ther* 2006;23(2):191-207.
 21. Valentine WJ, Goodall G, Aagren M et al. Evaluating the cost-effectiveness of therapy conversion to insulin detemir in patients with type 2 diabetes in Germany: a modelling study of long-term clinical and cost outcomes. *Adv Ther* 2008;25:567-84.
 22. Yang L, Christensen T, Sun F et al. Cost-Effectiveness of Switching Patients with Type 2 Diabetes from Insulin Glargine to Insulin Detemir in Chinese Setting: A Health Economic Model Based on the PREDICTIVE Study. *Value in Health* 2012;15(Supl 1):S56-9.23. Fajardo Montaña C, Hernández Herrero C, Rivas Fernández M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients—The PREDICTIVE™ BMI clinical trial 1. *Diabet Med* 2008;25:916-23.
 23. Hermansen K, Lund P, Clemmensen K et al. 3-Month results from Denmark within the globally prospective and observational study to evaluate insulin detemir treatment in type 1 and type 2 diabetes: The PREDICTIVE Study. *Rev Diabet Stud* 2007;4:89-97.
 24. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006;28:1569-81. Pubmed