

## **Efectividad de Intervenciones del Seguro Popular de Salud en México: Diabetes e Hipertensión.**

Armando Arredondo, PhD\*

Esteban de Icaza\*\*

Zelideh Dávila\*\*\*

Instituto Nacional de Salud Pública

### **ARTICULO ORIGINAL**

Fecha de recibido:

30 de septiembre de 2011

Fecha de aceptación:

9 de diciembre de 2011

### **DIRECCIÓN PARA RECIBIR CORRESPONDENCIA**

Centro de Investigación en Sistemas de Salud.  
Instituto Nacional de Salud Pública. Av.  
Universidad 655, Col. Santa María Ahuacatitlán.  
Cuernavaca, Morelos, México. CP 62100 Correo  
electrónico: [armando.arredondo@insp.mx](mailto:armando.arredondo@insp.mx)

\*Instituto Nacional de Salud Pública

\*\*Servicios de Salud del GDF

\*\*\*CCINSHAE, Secretaría de Salud

Armando Arredondo, PhD\*

Esteban de Icaza\*\*

Zelideh Dávila\*\*\*

HORIZONTE SANITARIO

### **Resumen**

**Objetivo** • El Seguro popular busca financiar intervenciones clínicas seleccionadas con base en su importancia epidemiológica, la demanda de atención y la capacidad instalada. El presente trabajo realiza una estimación de la efectividad clínica de una selección de 2 intervenciones del seguro popular en base a la propuestas metodológica de la (medicina basada en evidencia) MBE.

**Material y métodos** • Los resultados de evaluación de la efectividad desde la perspectiva de los sistemas de salud, se determinó a través de obtener la mejor evidencia disponible, identificando los estudios clínicos realizados con rigor científico, que son menos susceptibles hacia sesgos de investigación. Para comparar la utilidad y efectividad entre tratamientos se utilizaron los NNT( number needed to treat).

**Resultados** • Hipertensión arterial sistémica: se estimó un NNT de profilaxis de 322 con los diuréticos. Diabetes mellitus tipo 2: la metformina es el hipoglucemiante de mayor efectividad sobre el riesgo macrovascular.

**Conclusiones** • A través de la metodología de la MBE, se puede estimar la efectividad clínica de medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento que nos aproxime hacia una práctica médica de mayor calidad que permita la toma de decisiones en las intervenciones del sistema de salud.

**Palabras claves** • Efectividad, Seguro Popular de Salud.

## SUMMARY

Objective • the popular insurance looks to support selected clinical interventions based in its epidemiologic importance, attendance demand and the installed capacity. This work does a clinical effectiveness estimation of two interventions selections of the popular insurance based to the methodology proposals of the MBE (medicine based in evidences)

Methods and materials • results of the effectiveness evaluation from the Health system perspective were determined through getting the best available evidence, identifying the clinical studies done with a scientific severity, which are less susceptible to the investigation bias. To compare the profits and effectiveness between treatments there were used the NNT (number needed to treat)

Results • systematic arterial hipertension was estimated a NNT of profilaxis of 322 with diuretics. Diabetes mellitus type 2: metformin is the hypoglycemiant of highest effectiveness over macrovascular risks.

Conclusions • clinical effectiveness of preventions, diagnostic and treatment could be estimated through the MBE methodology, which could lead us to an approximation to a medical practice of more quality that allows the taking decisions in the Health system intervention.

Key words • effectiveness, Popular Health insurance.

## INTRODUCCIÓN

El Seguro Popular busca financiar intervenciones clínicas seleccionadas con base en su importancia epidemiológica, la demanda de atención, y la capacidad instalada para proporcionar estos servicios. El Seguro Popular consiste de dos paquetes de beneficios, esto es, 78 intervenciones que constituyen el "paquete familiar", y 105 intervenciones que corresponden al "paquete integral".

Las intervenciones clínicas en cuanto a acciones de prevención, diagnóstico, y tratamiento se apoyan en guías y protocolos clínicos que forman parte de programas federales y tienen presupuestos propios. Se busca apoyar las acciones preventivas y que su nivel resolutivo involucre al primer nivel de atención, así mismo, se innova con la incorporación de aspectos de consejería médica, psicológica, de dieta y ejercicio, con la intención de mejorar el nivel de salud de sus afiliados.

La selección de las intervenciones se llevó a cabo a través de consensos con diversos grupos de trabajo del Sistema Nacional de Salud, y se incorporaron también las sugerencias de aquellos que participaron en la prueba piloto de implementación del Seguro Popular. Se analizó la demanda a partir de los egresos hospitalarios y de la consulta de primer nivel.

Algunos estudios realizados en México han abordado el análisis de la efectividad de intervenciones en salud en el contexto del sistema de salud mexicano, un poco para analizar los obstáculos que se presentan en el equilibrio entre la oferta y demanda de intervenciones en salud, pero también para validar indicadores de efectividad ( sean productos, efectos o impactos),

cuyos resultados podrían utilizarse en esta propuesta de evaluación .

En el contexto de la medicina basada en evidencia (MBE), se busca aportar rigor metodológico al análisis de la evidencia disponible. La calidad del diseño de los estudios clínicos tiene relación directa con la posibilidad de aplicar los hallazgos de investigación en la práctica clínica. Así, un estudio prospectivo aleatorizado y controlado permite minimizar los sesgos intrínsecos a la tarea de investigación, y por ende ofrece una aproximación más veraz sobre las alternativas de prevención, diagnóstico, y tratamiento.

El presente trabajo realiza una estimación de la efectividad clínica de una selección de intervenciones del seguro popular en base a la propuestas metodológica de la MBE. Esto es, determina la mejor evidencia disponible para un problema particular y trata de responder interrogantes sobre prevención, diagnóstico y terapéutica. De tal forma que se plantean preguntas sobre aspectos puntuales de la práctica clínica de las intervenciones seleccionadas, así: ¿Qué grado de beneficio (en cuanto a la remisión de los síntomas, alteración de los resultados de cierta prueba de laboratorio o gabinete, supervivencia, etc) puedo brindar a un paciente si le prescribo el medicamento "X"? ¿Será útil solicitar cierta prueba de laboratorio o gabinete para el proceso diagnóstico del enfermo? Si el resultado de la prueba diagnóstica es anormal ( o normal ), ¿En qué medida aumenta o disminuye la probabilidad de que el paciente, en efecto, tenga "X" enfermedad? ¿Qué riesgo tiene un paciente de llegar a padecer en el futuro "X" enfermedad si se expone a cierta condición ambiental, medicamento, agente infeccioso, etc? ¿Cuál es la probabilidad de que un paciente con "X" hallazgo

(histopatológico) desarrolle una enfermedad "Y" (neoplasia maligna) en cierto lapso?

#### **MATERIAL Y MÉTODO:**

Los resultados de evaluación de la efectividad desde la perspectiva de los sistemas de salud, se determinó a través de obtener la mejor evidencia disponible, esto es, identificar los estudios clínicos realizados con rigor científico, que son menos susceptibles hacia sesgos de investigación. Primero, en relación a las intervenciones seleccionadas se buscó revisiones sistemáticas, guías clínicas basadas en evidencia, reportes de evaluación de tecnología y estudios aleatorizados y controlados. Si a este nivel de búsqueda, se encontró información confiable y relevante, entonces se emplearon esos datos para estimar la efectividad clínica. De lo contrario, se recurrió a estudios tipo casos-control, longitudinales, observacionales y series de casos, tratando de controlar por errores de metodología y sesgos inherentes a estos diseños.

Cálculo y uso de NNTs . Number needed to treat (NNT) es una herramienta, que cuando es utilizada apropiadamente es de gran utilidad y efectiva. Compara la utilidad y efectividad entre tratamientos. De primera instancia se debe establecer la combinación de información que se obtiene de meta- análisis, con resultados similares, mismas intervenciones, mismos pacientes, con mismas intensidades y en el mismo periodo de tiempo.

Se deben incluir trabajos que cumplan con los siguientes requisitos: (1) publicación completa de revistas médicas; (2) estudio aleatorizados; (3) comparación de dos tratamiento; (4) comparación de un tratamiento contra placebo; (5) resultados benéficos y resultados adversos; y (6) resultados favorables a corto plazo (4 a 8 semanas) , y

resultados de mantenimiento a largo plazo (6 a 12 meses).

Se necesita distinguir entre los tratamientos y las medidas preventivas. Para la profilaxis, en dónde muy pocos eventos ocurren con en el grupo tratado el cálculo producirá NNTs negativos, en cuyo caso el número será correcto.

La ecuación:

$1/$  (proporción de individuos que se benefician de la intervención control menos la proporción de individuos que se benefician de la intervención experimental).

Para el tratamiento:

$1/$  (proporción de individuos que se benefician de la intervención experimental menos la proporción de individuos que se benefician de la intervención control).

El resultado de NNTs para el tratamiento debe ser pequeña, se esperan grandes efectos en en pequeñas cantidades de personas. NNTs para tratamientos efectivos usualmente se encuentran en un rango de 2 – 4.

Para profilaxis el resultado debe ser mayor, pocos pacientes son afectados en poblaciones grandes. La diferencia entre el tratamiento y el control será pequeña, con NNTs grandes. NNTs mayores de 20 serán útiles en profilaxis. NNT perfecto es 1, en dónde el resultado es el óptimo si obtienen el tratamiento y ninguno con el control.

## RESULTADOS

### **Hipertensión arterial sistémica (HTAS)**

De acuerdo a la SSA/DGE, en México existen a nivel nacional 413.4 casos nuevos de hipertensión arterial por 100 000 habitantes por año. Existe mayor prevalencia entre personas ancianas y en especial mujeres. El tratamiento de la hipertensión reduce el riesgo de evento vascular cerebral, infarto agudo del miocardio e insuficiencia cardiaca, así como la morbilidad y mortalidad general de todas las causas cardiovasculares.

La principal meta del tratamiento de la hipertensión es prevenir la enfermedad cardiovascular y la muerte, y lograr y mantener una presión arterial por debajo de 140/90 mmHg, presión arterial <130/<80 mm Hg en pacientes con DM o enfermedad renal crónica; lograr una presión sistólica en especial en personas de  $\geq 50$  años de edad; prevenir daño a órgano blanco, con el menor efecto a la calidad de vida del paciente y con el menor costo (Tablas 1 y 2).

El Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure (JNC VI), recomienda un abordaje médico, que debe ser parte de cualquier programa de manejo médico. Los medicamentos tienen una participación del 70 al 80% del manejo global, por lo tanto su costo efectividad es el punto clave a analizar tanto para el individuo, como para la sociedad.

Existen además estudios clínicos prospectivos, que sugieren que el uso de múltiples agentes protegen contra el daño de órgano blanco como el corazón y el riñón. La gran mayoría de los medicamentos con dosis fijas de antihipertensivos contienen dosis bajas de diuréticos, las

excepciones son: amlodipino/benazepril; diltiacem/maleato de enalapril; maleato de enalapril /felodipino y trandolapril/verapamilo. Se tomaron en cuenta las siguientes unidades de medición para la efectividad del tratamiento de la hipertensión arterial:

-Prevención secundaria de enfermedad cardiovascular ó reducción de evento coronario (IAM no fatal y muerte súbita)

-Mantener una presión arterial por debajo de 140/90 mmHg

-Esperanza de vida

-Prevenir daño a órgano blanco.

Se obtuvo un NNT de 322 con el grupo tratado con el diurético. Un NNT mayor de 20 es de gran utilidad en profilaxis. Concluyendo que se necesitan tratar 322 pacientes con diuréticos tipo tiacídicos para prevenir un evento adverso como riesgo de mortalidad cardiovascular.

### **Diabetes mellitus tipo 2**

El conocimiento de la patogénesis de la DM tipo 2, es importante para conocer el rol apropiado que juegan cada uno de los agentes hipoglucemiantes orales. La DM tipo 2 es un desorden metabólico complejo que resulta de la relativa disminución de la secreción pancreática de insulina y de la contribución de la acción disminuida de la insulina, o de la resistencia a esta en órganos blanco, principalmente en hígado y músculo. La resistencia a la insulina se manifiesta primeramente en el músculo, en donde se requiere mayor concentración de insulina para permitir la entrada de la glucosa a las células. La resistencia periférica a la insulina predice el desarrollo de DM tipo 2, y es detectable en

parientes de primer grado normoglicémicos. Está influenciada tanto por factores genéticos como ambientales. La DM tipo 2 resulta de los defectos coexistentes a varios niveles: resistencia a la insulina a nivel muscular, secreción pancreática defectuosa y producción no controlada de glucosa a nivel hepático, todos estos mecanismos se ven además afectados por la acción defectuosa de la insulina a nivel del tejido adiposo.

**Tabla 1: Esquemas de tratamiento para la HTAS**

Categoría de PA	Modificación del estilo de vida	Inicio de tratamiento médico	Inicio de tratamiento médico Con indicación Sin indicación
Normal <120/<80	Estimular	No hay indicación	No hay indicación
Prehipertensión 120-139/80-89	Si	No hay indicación	Indicación para: enfermedad renal crónica, o DM, meta <130/80 mmHg
Estadio 1 140-159/90-99	Si	Tiacidas, considerar IECAS, bloqueador alfa, bloqueador beta, bloqueador canales de calcio, o la combinación	Indicación para: enfermedad renal crónica, o DM, meta <130/80 mmHg y agregar diuréticos, IECAS, bloqueador alfa, bloqueador beta, bloqueador canales de calcio, cuando sea necesario
Estadio 2 $\geq 160/\geq 100$	Si	Combinación de dos medicamentos*	Indicación para: enfermedad renal crónica, o DM, meta <130/80 mmHg y agregar diuréticos, IECAS, bloqueador alfa, bloqueador beta, bloqueador canales de calcio, cuando sea necesario

\*El tratamiento combinado inicial debe ser usado con cautela en aquellos pacientes con riesgo de hipotensión ortostática.

**Tabla 2. Inicio y tipo de tratamiento médico con indicación según el JNC IV:**

Indicación médica	Opciones de tratamiento iniciales	Estudios Clínicos
Insuficiencia cardíaca	Tiacidas, IECAS, Bloqueadores beta, Bloqueadores de receptores alfa, antagonistas de aldosterona	ACC/AHA, MERIT-HF, CIBIS, COPERNICUS, AIRE, SOLVD, TRACE, ValHEFT, RALES.
Post IAM	Bloqueadores beta, IECAS, antagonistas de aldosterona	ACC/AHA, BHAT, SAVE, CAPRICORN, EPHEBUS
Alto riesgo cardiovascular	Tiacidas, bloqueadores beta, IECAS, Bloqueadores de canales de calcio	ACC/AHA, BHAT, SAVE, CAPRICORN, EPHEBUS, ALLHAT, HOPE, ANBP2, LIFE
Diabetes	Tiacidas, bloqueadores beta, IECAS, alfa, bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio	NFK-ADA Guideline, UKPDS, ALLHAT
Enfermedad renal crónica	IECAS, Bloqueadores alfa	NFK Guideline, Captopril Trial, RENAL, IDNT, REIN, AASK
Prevención de EVC recurrente	Tiacidas, IECAS	PROGRESS

Tratamiento farmacológico: Incluyen diversos medicamentos con diferentes mecanismos de acción. Secretagogos de insulina: nateglinida, sulfonilureas (SU) y repaglinida. Antihiper glucemiantes: Inhibidores de las alfa-glucosidasas, las biguanidas y las tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona). Tales fármacos deben utilizarse inicialmente en monoterapia, si después de un periodo adecuado (generalmente de 3 a 6 meses), dicho esquema es insuficiente para obtener un control glucémico adecuado, entonces se considera la necesidad de un tratamiento combinado. Es importante hacer

énfasis en no utilizar medicamentos con mecanismo de acción similar.

En el estudio UKPDS, con un tipo de diseño experimental, se seleccionaron aleatoriamente 4209 pacientes con reciente diagnóstico de DM tipo 2. Se comparó tratamiento intensivo (medicamento) ó convencional (dieta), y se observaron por aproximadamente 10 años. El grupo con el tratamiento intensivo tuvo además una segunda aleatorización para terapia primaria con SU o insulina.

Los resultados mostraron que al ser comparados con la terapia convencional, el tratamiento intensivo se asoció con una disminución en el riesgo de complicaciones microvasculares predominantemente, incluyendo una disminución del 12% en cualquier evento relacionado con diabetes ( $P = .03$ ) y una reducción del 25% en todos los eventos microvasculares ( $P < .001$ ). No existió ningún efecto significativo en la muerte relacionada a diabetes o en la mortalidad general, sin embargo, existió un hallazgo (-16%) que apuntó hacia el riesgo de IAM ( $P = .05$ ). No existieron diferencias significativas entre los sujetos tratados con SU y aquellos tratados con insulina. Se podría argumentar que la mejoría en el control de los pacientes del grupo de la SU, no disminuyeron significativamente el riesgo macrovascular, ya que este efecto no se logra por la acción opuesta de la hiperinsulinemia.

Las biguanidas (Metformina) aumentan la glucólisis anaeróbica al inhibir la gluconeogénesis; no tienen efecto sobre el páncreas y no producen hipoglucemia. Indicadas en pacientes obesos o con hipersensibilidad a las sulfonilureas y cuando hay resistencia a la insulina.

El UKPDS es el único estudio que ha demostrado la efectividad de la metformina a largo plazo. Los pacientes tratados con metformina tuvieron una reducción del 32% en cualquier evento relacionado con diabetes ( $P = .02$ ) y una reducción del 42% en las muertes relacionadas con diabetes ( $P = .02$ ) y 36 % de reducción en la mortalidad en general ( $P = .01$ ). Específicamente comparado con el grupo convencional, el riesgo de IAM se redujo en 39% ( $P = .01$ ); de todos los eventos macrovasculares se redujo 30 % ( $P = 0.2$ ). Los eventos microvasculares e individuales no se disminuyeron significativamente, debido al tamaño de la muestra.

Inhibidores de la alfa glucosidasa (acarbosea y miglitol) Actúa como pseudotetrasacárido y compite con los carbohidratos por la unión con las alfa glucosidasas, por lo que retrasa la absorción de los carbohidratos simples, disminuyendo la disponibilidad de los monosacáridos en la luz intestinal, normaliza o reduce los picos de hiperglucemia postprandial. Su eficacia es considerablemente menor que con las SU o con la metformina, con una disminución en promedio de 0.5-1% de HbA1c, comparada con los sujetos tratados con placebo. Sus efectos no glucémicos están relacionados con la reducción pequeña de los triglicéridos y de niveles de insulina postprandiales. Posee una ventaja teórica sobre la mortalidad cardiovascular, ya que la hiperglucemia postprandial es la que se asocia a esto. No existen estudios a largo plazo que prueben esto.

Tiazolidinedionas (rosiglitazona, pioglitazona) son sensibilizadores de la insulina actúan a nivel del núcleo celular de los adipocitos y músculo estriado, al estimular los receptores PPAR (receptores activados por la proliferación de peroxisomas) y potenciar la transcripción de los genes que son activados por la insulina.

Disminuyen la HbA1c alrededor de 1%. Los secretagogos de insulina no- sulfoniluréticos (repaglinida) se unen a receptores de las células beta, tienen vida media corta, su administración debe ser antes de los alimentos. Disminuyen la HbA1c alrededor de 0.5 a 1 %.

Al evaluar el efecto antihiper glucémico sólo, no existe razón alguna para escoger un medicamento de entre las categorías de los hipoglucemiantes orales, sin embargo en términos de costo efectividad, la metformina es el agente menos costoso y ha probado beneficios adicionales de entre los demás.

A los 9 años aproximadamente el 75% de los pacientes necesitarán múltiples medicamentos para alcanzar la glucemia de ayuno óptima o HbA1c < 7 %. Es aparente que a los 9 años de diagnóstico, posiblemente la mayoría de los pacientes requerirán de la adición de insulina a su terapia.

La severidad inicial de la DM tipo 2, evaluada por el grado de hiperglucemia que presenta el paciente, es el factor determinante para lograr los niveles óptimos de glucosa, además de que es más difícil lograr los niveles óptimos en pacientes obesos. Sin embargo en los estudios clínicos en los que se compara el uso de SU, metformina, insulina basal contra la dieta , se demuestra que los pacientes tratados con medicamento logran 2 veces más los niveles óptimos de glucosa, así como estos niveles son clínicamente efectivos para prevenir complicaciones microvasculares de la diabetes.

Existen actualmente 5 tipos diferentes de agentes orales para el tratamiento de la DM tipo 2 . Comparados con placebo, la mayoría de los agentes disminuyen la HbA1c aproximadamente en 1-2 %. Al ser usados en combinación se encuentran beneficios adicionales al control

glucémico. Existiendo reducción de riesgo vascular a largo plazo demostrado únicamente con sulfonilureas y metformina.

La metformina ha probado beneficio adicional sobre el riesgo macrovascular. Los inhibidores de la alfa glucosidasa y la nateglinida muestran una potencia menor al disminuir la concentración de la glucosa sérica. El resto de los agentes orales , poseen una efectividad similar en la disminución de las concentraciones séricas de la glucosa. Sus mecanismos de acción son variados y por lo tanto se efecto metabólico también es diferente. Esto se ve reflejado en sus efectos secundarios y en el efecto sobre el riesgo cardiovascular.

Revisando todos lo medicamentos en cuanto a su efectividad y posibles efectos secundarios las mejores opciones de tratamiento son las sulfonilureas, y dentro de este grupo la gliburida, y las biguanidas como la metformina, ya que ambas demuestran beneficios adicionales al control glucémico , como reducción de riesgo vascular a largo plazo , y la metformina para riesgo macrovascular y disminución de niveles séricos de lípidos.

La medición de la efectividad de cada una de las intervenciones bajo análisis aparece en la Tabla 3, donde se presentan de manera resumida las conclusiones de intervenciones del Seguro Popular para hipertensión y diabetes.

**Tabla 3: Conclusiones para cada una de las intervenciones estudiadas del Seguro Popular de Salud.**

Intervención	Método	Efectividad
Hipertensión	EPAC, Consensos, Meta-análisis  NNT	Diuréticos NNT 322, en insuficiencia cardiaca, alto riesgo cardiovascular, diabetes mellitus, prevención de EVC  IECAS en pacientes con enfermedad renal crónica  Betabloqueadores en pacientes

		post- IAM
Diabetes Mellitus	EPAC, Consensos, Meta-análisis UKPDS Control glucémico preprandial HbA1c Reducción de riesgo coronario	La mayoría de los agentes hipoglucemiantes disminuyen la HbA1c aprox. 1-2%  No existen diferencias entre los pacientes tratados con sulfonilureas e insulina  Metformina hipoglucemiante de mayor efectividad sobre el riesgo macrovascular.

### CONCLUSIONES.

A través de la metodología de la MBE se puede estimar la efectividad clínica de medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento que nos aproxime hacia una práctica médica de mayor calidad que permita la toma de decisiones en las intervenciones del sistema de salud; en particular, las intervenciones realizadas por el Seguro Popular en el caso de hipertensión y diabetes.

### Referencias

Alpizar, M., et al. Guía para el manejo integral del paciente diabético. Manual Moderno. 2001.

Bass, K.M., et al. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. Arch Intern Med 153 (19):2209-16, 1993

Belden H. Et al. Debate continues over best drug for hypertension. Drug Topics. 2003;147(8)

Burt VL, Cuttler JA. et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population: data from the health examination surveys, 1960 to 1991. Hypertension 1995; 26: 60-9.

Burton et al. Quick consult manual of evidence based medicine. Lippincot Raven . 1999: 322 – 358.

Brown, B.G., et al. Simvastatin and niacin , antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med 345(22), 1583-92.

Burroughs et al. Prevention of variceal rebleeding. Gastroenterol Clin North Am . 1992; 21: 119

Colman. Propranolol In the prevention of variceal hemorrhage in alcoholic cirrhotic patients. Hepatology 1990; 12: 851.

Conn et al. Propranolol in the prevention of the first hemorrhage from oesophageal varices: a multicenter, randomized clinical trial. Hepatology 1991; 13: 902.

Diuretic versus alpha-blocker as first- step antihypertensive therapy: Final results from the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. (ALLHAT).Hypertension, Volume 42(3).September 2003.239-246

Gimson et al. Randomised trial of varicela banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices. Lancet 1993; 342: 391

Inzucchi, S., et al. Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes: Scientific Review. JAMA.1999;281:2005-2012.

Kuznar. W. et al. Combining hypertension drugs multiplies the benefits: Traditional therapy steps aside for a single pill that yields better efficacy, fewer side effects and more costs savings. Managed Healthcare. 2000; 10 (3): 35-37.

- Laine et al. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Intern Med* 1993; 119:1
- Levin. A. et al. The hullabaloo over hipertensión. *Drug Topics*. 2003; 147 (13): 42
- Phyllis, A. et al. Initial treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:610- 7
- Programa Nacional de Salud 2001-2006 pág 195 México.
- Prova Study Group. Prophylaxis of first hemorrhage from oesophageal varices by sclerotherapy, propranolol or both in cirrhotic patients: a randomized multicenter trial. *Hepatology* 1991; 14: 1016.
- Smith, MD.et . al. More bang for the buck in managing high blood pressure. *Business and Health* 1996; 14(5): 44-47
- Stiegmann et al. Endoscopic Sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl. J Med* 1992; 326:1527.
- The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med*. 1997; 157: 2413-46.
- Vasan et al. Residual lifetime Risk of High Blood Pressure According to Baseline Age *JAMA*, Volumen 287(8).Febrero 27, 2002.1003-1010.
- Ehnholm-C., et al. Effect of diet on serum lipoproteins in a population with high risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 307 (14):850-55, 1982.
- Frick-M-H., et al. Helsinki Heart Study:primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 317(20): 1237-45;1987.
- Ginsberg,H.N., et al. Reduction of Plasma Cholesterol Levels in Normal Men on American Heart Association Step 1 Diet or a Step 1 Diet with added Monounsaturated Fat. *N Engl J Med*. 322 (9):574-79; 1990.
- Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* .360, 7-22; 2002.
- Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* .360, 23-33; 2002.
- Lipid Research Clinics, C.P.P.T. Reduction incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 251 (3): 351-64; 1984.
- Lipid Research Clinics, C.P.P.T. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 251 (3): 365-74; 1984.
- National Diabetes Data Group. *Diabetes in America*. 2 nd ed. NIH, 1995.
- NHANES= National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 1999; 281:1291-1299.
- Nathan. D., et al. Initial Management of Glicemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 2002 ; 347 (17): 1341-1349.
- Sacks,F.M; et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N. Engl J Med*. 335: 1001-9; 1996.

Turner, R., et al . Glycemic Control With Diet, Sulfonylurea, Metformin, or Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Progressive Requirement for Multiple Therapies (UKPDS 49). JAMA.2002;287:360-372.

Yki-Jarvinen., et al. Comparison of bedtime Insulin Regimens in Type 2 Diabetic patients. Ann Intern Med. 1999; 130: 389-396.

Yki-Jarvinen., et al. Comparison of Insulin Regimens in Type 2 Diabetic patients. N Engl J Med . 1992; 327:1426-1433.