



UNIVERSITAT
JAUME·I

Preferencias de **pacientes** y **médicos** por los **tratamientos** de la **diabetes mellitus tipo 2** en España y Portugal: disponibilidad a pagar por obtener beneficios adicionales y evitar efectos secundarios

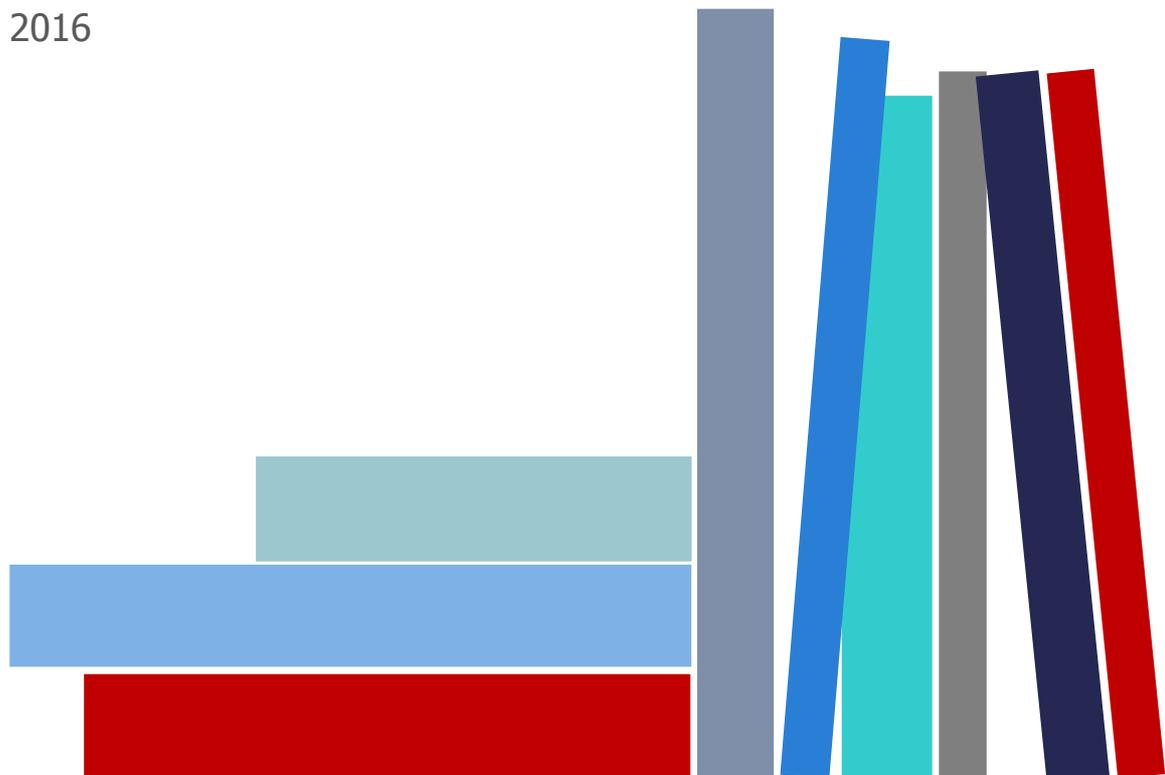
Tesis Doctoral

Facultad Ciencias de la Salud

Autor: Maribel Tribaldos Causadias

Director: Luis Lizán Tudela

Castellón, 2016





UNIVERSITAT
JAUME·I

Preferencias de **pacientes** y **médicos** por los **tratamientos** de la **diabetes mellitus tipo 2** en España y Portugal: disponibilidad a pagar por obtener beneficios adicionales y evitar efectos secundarios

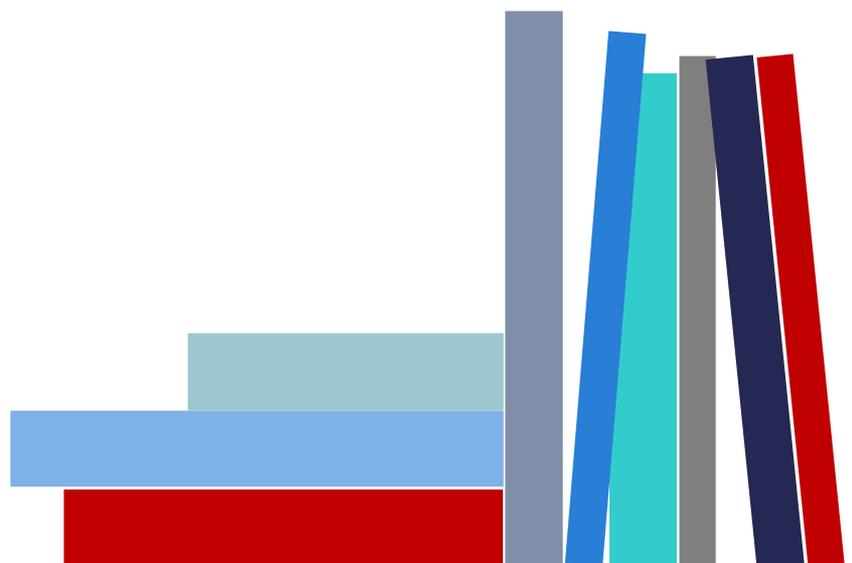
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Tesis Doctoral para optar por el grado de Doctor en Ciencias de la Salud por la Universidad Jaume I de Castellón

Maribel Tribaldos Causadias

Director

Luis Lizán Tudela

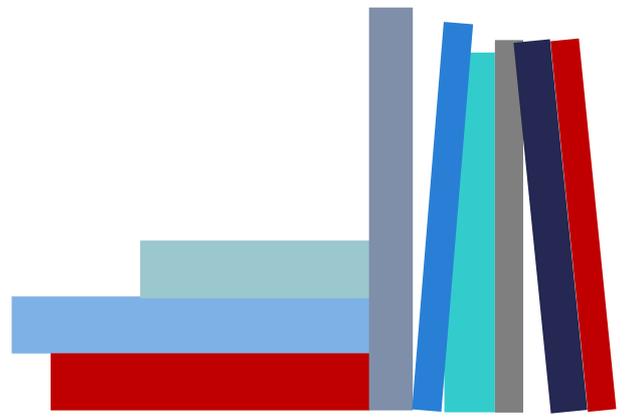


A mi esposo e hijo, Angel y Joaquín Raúl, son el motor que me impulsa.

A mis padres, hermanos, sobrinos, familia querida,

el sacrificio de estar lejos ha dado frutos.

Agradecimientos



El proceso de elaboración de una tesis doctoral es arduo y exige mucha dedicación y esmero por parte del autor. No obstante, en retrospectiva, nunca hubiese podido alcanzar esta meta sin el apoyo de un gran número de personas que facilitaron la realización de este proyecto. A todos, mi respeto, admiración y cariño.

En primer lugar, quiero reconocer de manera especial a mi director de tesis y jefe, el Dr. Luis Lizán. No tengo palabras para expresar el respeto y cariño que le tendré siempre. Sus consejos, guía, paciencia y continuo enseñar desinteresado han dejado una huella en mí que perdurará para siempre. Gracias por retarme diariamente y por dejarme ver mis errores desde una perspectiva positiva.

A los Doctores Ramón Castejón Bolea y Antonio Lorenzo Piqueres quiero darles las gracias por haber revisado esta tesis y haberme aportado comentarios que han enriquecido el documento y permitido mejorarlo. Gracias por su esmero y dedicación.

Quiero expresar mi agradecimiento más sincero a todos mis compañeros de Outcomes'10, gracias por su paciencia, por comprender que este proyecto era parte de mí y permitirme dedicarle todo el tiempo necesario para llevarlo a cabo. Debo mencionar de manera especial a Miriam Prades, eres un ejemplo a seguir, tu generosidad no tiene límites. Sin tu guía y apoyo este trabajo no hubiese llegado a buen puerto. A Marta Comellas, por estar siempre a mi lado, defenderme y ayudarme

a ser cada día mejor. Eres mi hermana de la vida y te quiero con toda el alma. A Diana Manzanet, eres como una hija para mí. Gracias por toda tu ayuda y dedicación. Me has enseñado a ver la belleza en los detalles. Sigue así que llegaras más lejos de lo que imaginas. A Sergio Gimeno, eres grande en todos los aspectos de tu vida, no cambies nunca que la vida te premiará. A Laura Salazar, Clara Gabás, Cristina Prada, Eva Martínez, María Moliner, María Giovanna Ferrario, Lucía Pérez, Irmina Gozalbo, Susana Aceituno, gracias por sus enseñanzas, me llevo un pedacito de todos ustedes.

No puedo dejar de mencionar a Novo Nordisk, financiadores del proyecto, en especial toda mi gratitud para el Doctor Antonio Ramírez de Arellano y para Cristina Cardoso, quienes me permitieron realizar este proyecto y facilitaron mi labor. Gracias a ellos hoy puedo compartirlo con todos ustedes.

Hay un grupo de expertos muy especial a quienes les tengo primordialmente que agradecer, los médicos que participaron en el reclutamiento de los pacientes y profesionales que formaron parte del estudio: Carlos Morillas del Hospital Universitario Dr. Peset en Valencia, España, Rosa Feliciano del USF São Domingos en Santarém, Portugal, Pablo Fernández Catalina del Hospital Montecelo de Pontevedra en Galicia, España, Carla Ponte del USF Porta do Sol en Matosinhos, Portugal, Marta Botella del Hospital Universitario Príncipe de Asturias en Madrid, España, João Rodrigues del USF Serra da Lousã en Lousã, Portugal, Enric Esmatjes del Hospital Clínic de Barcelona, España, Javier Lafita del Hospital de Navarra en Navarra, España, Ignacio Llorente del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria en Canarias, España, Cristóbal Morales del Hospital Universitario Virgen de la Macarena en Sevilla, España, Jorge Navarro-Pérez del INCLIVA, CI BERES P y de la Universidad de Valencia, en Valencia, España y a Domingo Orozco-Beltrán de la Sociedad Española de Medicina Familiar y

Comunitaria en Valencia, España. Muchas gracias por todo su trabajo y colaboración. Sin duda este proyecto no hubiese sido una realidad sin ustedes.

A todos mis amigos, quienes me han apoyado en todos los momentos buenos y no tan buenos que surgieron durante este largo periodo. Ximo y Patri, Pili y Moncho, y Julio, mi familia de Castellón. Han sido un apoyo incondicional y un ejemplo de amistad que perdurará toda la vida. A toda la junta directiva: Marita, Gaby, Micho, Tamy, Arianne, Chamo, Marianela, Vivi y Albert. Gracias por ser tan grandes y estar siempre pendientes de nosotros aún en la distancia. El tiempo nos ha hecho madurar y crecer tanto como personas como familia. Y aunque las prioridades han cambiado, seguimos teniendo un lazo que nos unirá siempre.

Por supuesto, no puedo dejar de agradecer a mi familia, los que han sufrido mi ausencia aun sabiendo que este proceso era parte de un crecimiento profesional y personal necesario. A mis pastels, Martis, Mile, Mónica, Vivi, Cecil, Dorinda, Lore, Lucía, son una bendición y un ejemplo a seguir que no permite olvidar las enseñanzas de Carlota y Bebo. A mi suegra Mercedes y mis cuñados Víctor y Erika, gracias por la paciencia y por toda la ayuda que nos han dado en estos años. Son y serán siempre muy importantes para mí.

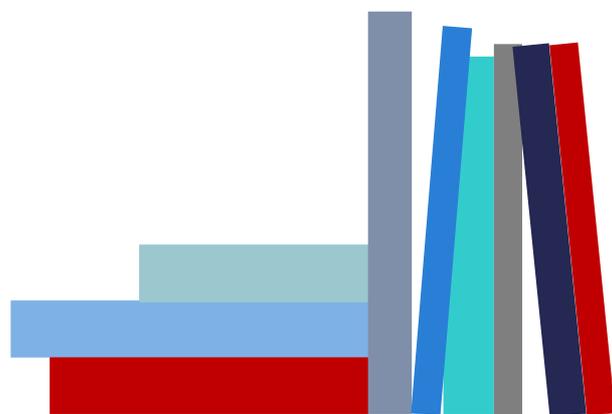
A mi círculo cero, mis padres Raúl e Inesma, son y serán el mejor ejemplo de trabajo, dedicación y amor que ningún hijo puede pedir. Me han enseñado que el sacrificio tiene grandes recompensas y que la vida es una y hay que vivirla. Gracias por inculcarme todos esos valores que me han llevado hasta aquí. A mis hermanos, Marines, eres la tenacidad personificada, tienes un corazón que no te cabe en el pecho. Marisol, eres toda bondad y entereza, siempre serás mi ejemplo de madre, esposa, hermana, profesional y amiga incondicional. Mariana, eres una máquina, tu eficiencia y capacidad, es digna de admirar. Eres el cariño hecho persona y mi compañera en

las buenas y malas. Raúl David, mi hermanito querido. Eres una persona inigualable, tu ternura y calidad humana te llevaran muy lejos. Eduardo, eres increíble, una persona generosa, el corazón no te cabe en el pecho, gracias por confiar en mí. Giancarlo, eres un titán, nos has demostrado que trabajando se llega muy lejos y que la familia siempre debe ser lo más importante. Graciela, eres encantadora y no tengo palabras para expresarte mi cariño por hacer mejor a los que te rodean. Los amo con toda el alma. A todos mis sobrinos, Edu, Juan Raúl, Carol, Raúl David, Charlotte, Juan Carlos, María Camila, María Fernanda, María Victoria, me permitieron verles crecer y a sentir que se puede querer a alguien como a un hijo aun sin serlo. Gracias por ser quienes sois y por darme lo más valioso que una persona puede tener, una familia. Este trabajo es para ustedes.

Por último, quiero agradecer a mi esposo, Angel eres lo más grande que me ha podido pasar en la vida. Gracias por tu paciencia y tu comprensión, tu apoyo incondicional y tu forma de enseñarme a ser mejor profesional. Gracias por darme a Joaquín Raúl, el centro de nuestro universo y gracias pero muchas gracias por confiar en mí. Joaquín Raúl, aunque aún estas pequeño y puede que cuando seas mayor no te acuerdes de esta etapa, quiero que sepas que me has enseñado a amar a otra persona más que a mí misma y a saber que en la vida uno lucha por lo que ama. Este trabajo va dedicado en especial a ti, la luz que alumbra mi camino.

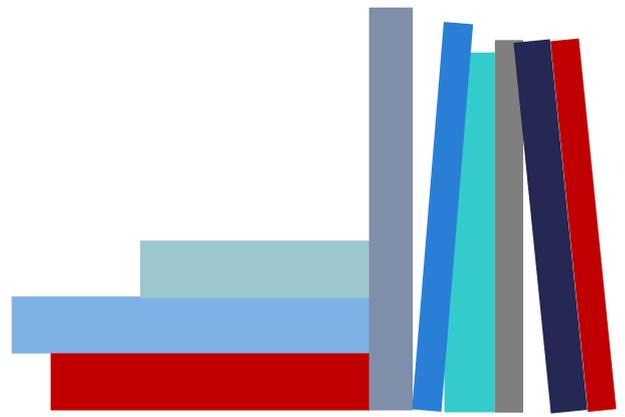
Gracias a todos, iesto no hubiera podido lograrlo sin ustedes!

Declaración de financiación



Este estudio ha sido financiado por Novo Nordisk A/S.

Resumen



El objetivo de este estudio es el evaluar las preferencias de los pacientes y médicos por los tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la disponibilidad a pagar (DAP) por obtener beneficios adicionales o evitar efectos adversos, en España y Portugal.

Para la consecución de este objetivo se llevó a cabo un estudio observacional, multicéntrico, exploratorio, enfocado en la práctica clínica habitual en España y Portugal.

Los pacientes fueron reclutados en 11 centros hospitalarios y de atención primaria que operaban en el ámbito de la sanidad pública en diferentes Comunidades Autónomas en España y regiones de salud en Portugal, mientras que los médicos fueron reclutados de múltiples hospitales y clínicas ambulatorias ubicadas en diferentes regiones de España y Portugal.

Las preferencias de los pacientes y médicos fueron medidas mediante un Experimento de Elección Discreta (EED) el cual incluía múltiples atributos de los medicamentos para la DM2. Los datos fueron analizados mediante un modelo Conditional Logit (C-Logit).

Participaron 330 pacientes [49,7 % mujeres; edad media de 62,4 (DE: 10,1); con una media de 13,9 (DE: 8,2) años desde el diagnóstico de la DM2; índice de masa corporal (IMC) medio de 32,5 (DE: 6,8); 41,8 % recibían medicamentos orales en combinación

con tratamientos inyectables, 40,3 % recibían tratamientos orales y 17,6 % tratamientos inyectables] y 221 médicos de España y Portugal [62 % mujeres; edad media de 41,9 (DE: 10,5) años; 33,5 % endocrinólogos, 65,5 % médicos de atención primaria].

El análisis de preferencias de los pacientes demostró que con excepción del nivel un evento hipoglucémico al mes, todos los niveles de atributos valorados fueron predictores significativos de la elección de los pacientes ($p < 0,05$). Evitar ganar 3 kg en 6 meses fue el atributo más valorado, seguido por evitar un evento hipoglucémico al mes. El análisis de DAP demostró que los pacientes estaban dispuestos a pagar hasta 68,14€ (IC95%: 54,55€ – 85,08€) por evitar ganar 3 kg en 6 meses y 54,80€ (IC95%: 23,39€ – 82,26€) por evitar una hipoglucemia al mes.

El análisis de preferencias de los médicos demostró que con excepción de los niveles un evento hipoglucémico al mes y reducción de 3 kg de peso en 6 meses, todos los niveles evaluados fueron predictores de las preferencias de los médicos ($p < 0,05$). Evitar un evento hipoglucémico a la semana fue el nivel de atributos más preferido seguido de evitar ganar 3 kg en 6 meses y disminuir el riesgo cardiovascular. Los médicos estaban dispuestos a pagar 287,18€ (IC95%: 160,31€ – 1.387,21€) por evitar un evento hipoglucémico a la semana, seguido por evitar un aumento de peso de 3 kg en 6 meses [DAP: 166,87€ (IC95%: 88,63€ – 843,09€)] y por la disminución del riesgo cardiovascular [DAP: 154,30€ (IC95%: 98,13€ – 434,19€)].

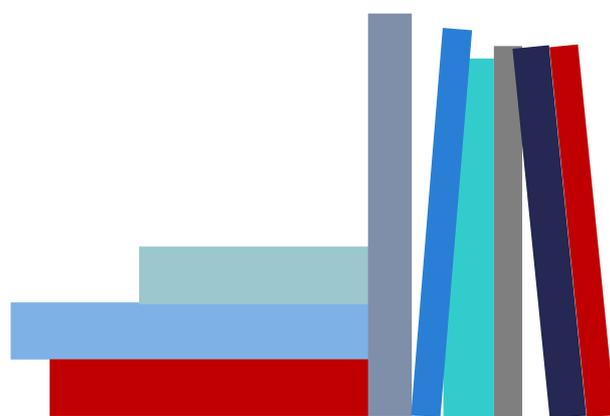
Los pacientes y médicos estaban dispuestos a pagar 24,28€ (IC95%: 18,41€ – 30,31€) y 125,92€ (IC95%: 73,30€ – 622,75€), respectivamente, por evitar un aumento del 1 % en el nivel de la hemoglobina glicosilada (HBA1c) y 42,74€ (IC95%: 23,89€ – 61,77€) y 143,30€ (IC95%: 73,39€ – 543,63€) por evitar las náuseas.

Tanto los pacientes como los médicos en España y Portugal prefieren un tratamiento hipoglucemiante similar: un medicamento inyectable que sea administrado una vez al día sin relación con las comidas, que requiera monitorización de la glucosa sanguínea tres veces por semana, que mantenga los niveles de la HbA1c entre 6 % y 7 %, que reduzca el peso en 6 kg en 6 meses, que disminuya el riesgo cardiovascular, que no produzca náuseas y que se asocie únicamente con un episodio de hipoglucemia anual.

Los resultados de este estudio permiten concluir que de las características de los tratamientos hipoglucemiantes, los pacientes y médicos prefieren el evitar hipoglucemias y ganar peso. La reducción del peso y la disminución del riesgo cardiovascular y son el tercer atributo mejor valorado por los pacientes y médicos, respectivamente. Adicionalmente, tanto los pacientes como los médicos en España y Portugal están dispuestos a pagar por los beneficios en salud asociados con una mejora del tratamiento antidiabético.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, preferencias, atributos, análisis conjunto, experimento de elección discreta, disponibilidad a pagar, hipoglucemia, peso, riesgo cardiovascular, hemoglobina glicosilada.

Índice



Abreviaturas	21
Introducción	23
1. La Diabetes Mellitus	25
2. Métodos para medir preferencias	30
Justificación del estudio	33
1. Justificación del estudio.....	35
Propósito del estudio	37
1. Propósito del estudio.....	39
Objetivos del estudio	41
1. Objetivo principal.....	43
2. Objetivos secundarios	43
Hipótesis de estudio	45
1. Hipótesis de estudio.....	47
Materiales y métodos.....	49
1. Diseño	51
2. Experimento de elección discreta	51
2.1. Identificación de atributos y selección de niveles	51

2.2. Elaboración del cuestionario utilizado en el estudio	68
3. Tamaño de la muestra y procedimiento de recogida de datos.....	71
3.1. Reclutamiento de pacientes	73
3.2. Reclutamiento de médicos.....	76
4. Análisis estadístico de los datos.....	77
5. Consideraciones éticas	83
Resultados	85
1. Resultados de pacientes	87
2. Resultados de médicos.....	97
3. Comparación entre las preferencias de pacientes y médicos	102
Discusión	109
1. Discusión	111
2. Limitaciones del estudio	116
Conclusiones.....	119
1. Conclusiones	121
Referencias	123

Índice de tablas

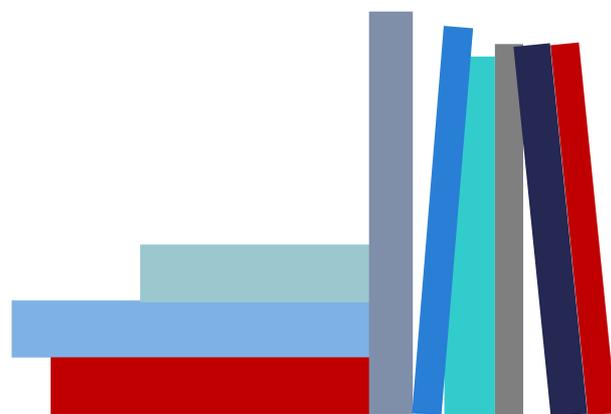


Tabla 1. Criterios diagnósticos DM.....	26
Tabla 2. Número de publicaciones identificadas en cada base de datos	53
Tabla 3. Resumen de los datos extraídos de las publicaciones identificadas	54
Tabla 4. Resultados de la consulta online con médicos y pacientes	60
Tabla 5. Atributos y niveles utilizados en el EED	62
Tabla 6. Escenarios de los atributos de conveniencia incluidos en el estudio	65
Tabla 7. Escenarios de los atributos clínicos incluidos en el estudio	66
Tabla 8. Variables utilizadas para el cálculo del tamaño de la muestra.....	71
Tabla 9. Tamaño de muestra estimado por país	73
Tabla 10. Centros sanitarios que participaron en el estudio	73
Tabla 11. Variables creadas para el análisis estadístico de los datos.....	78
Tabla 12. Manejo de incidencias durante la captura de datos.....	78
Tabla 13. Distribución de la muestra de pacientes por país y edad	88
Tabla 14. Características sociodemográficas de la muestra de pacientes.....	88
Tabla 15. Distribución de la muestra por tiempo desde el diagnóstico e IMC.....	89
Tabla 16. Características clínicas de la muestra de pacientes	90
Tabla 17. Valores de HbA1c más recientes reportados por la muestra de pacientes	92
Tabla 18. Frecuencia de hipoglucemias reportada por la muestra de pacientes	92
Tabla 19. Frecuencia de controles de glucosa sanguínea reportados por la muestra de pacientes	93
Tabla 20. Preferencias de los pacientes por los atributos de los tratamientos	93

Tabla 21. Disponibilidad a pagar de los pacientes por los atributos de los tratamientos antidiabéticos	95
Tabla 22. P-valor de los resultados obtenidos en el modelo logit multinomial sobre los factores condicionantes de las preferencias de pacientes	96
Tabla 23. Distribución de la muestra por país, edad.....	97
Tabla 24. Preferencias de los médicos por los atributos de los tratamientos.....	99
Tabla 25. Disponibilidad a pagar de los médicos por los atributos de los tratamientos antidiabéticos.....	101
Tabla 26. P-valor de los resultados obtenidos en el modelo logit multinomial sobre los factores condicionantes de las preferencias de médicos	102
Tabla 27. Escenarios de atributos de conveniencia preferidos por pacientes y médicos	103
Tabla 28. Escenarios de atributos clínicos preferidos por pacientes y médicos.....	104
Tabla 29. Diferencias ente pacientes y médicos en las preferencias por los atributos de los tratamientos hipoglucemiantes.....	105

Índice de figuras

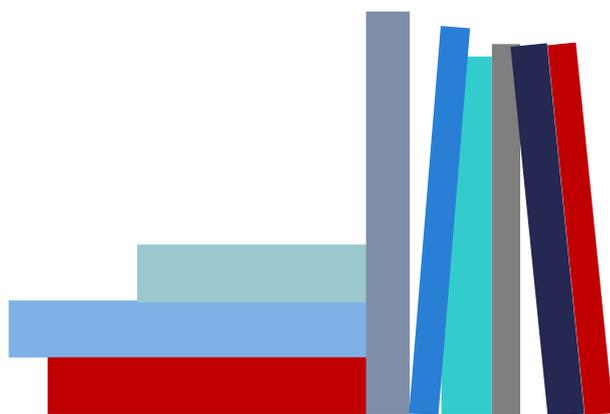
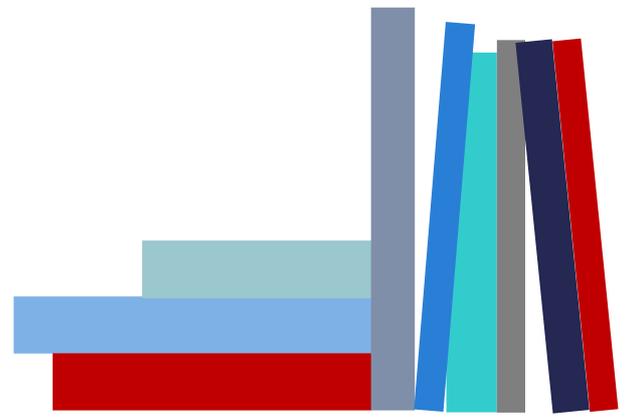


Figura 1. Ejemplo de escenario de atributos de conveniencia presentado a los participantes	70
Figura 2. Ejemplo de escenario de atributos clínicos presentado a los participantes	71
Figura 3. Prueba de dominancia incluida en el cuestionario	76
Figura 4. Distribución de la muestra de pacientes por país y sexo	87
Figura 5. Tratamientos antidiabéticos utilizados por la muestra.....	91
Figura 6. Tratamientos antidiabéticos inyectables utilizados por la muestra.....	91
Figura 7. Distribución de la muestra de médicos por país y sexo	97
Figura 8. Distribución de la muestra de médicos por país, especialidad y años ejerciendo profesión	98
Figura 9. Disponibilidad a pagar de pacientes y médicos por los niveles y atributos de los tratamientos hipoglucemiantes	107

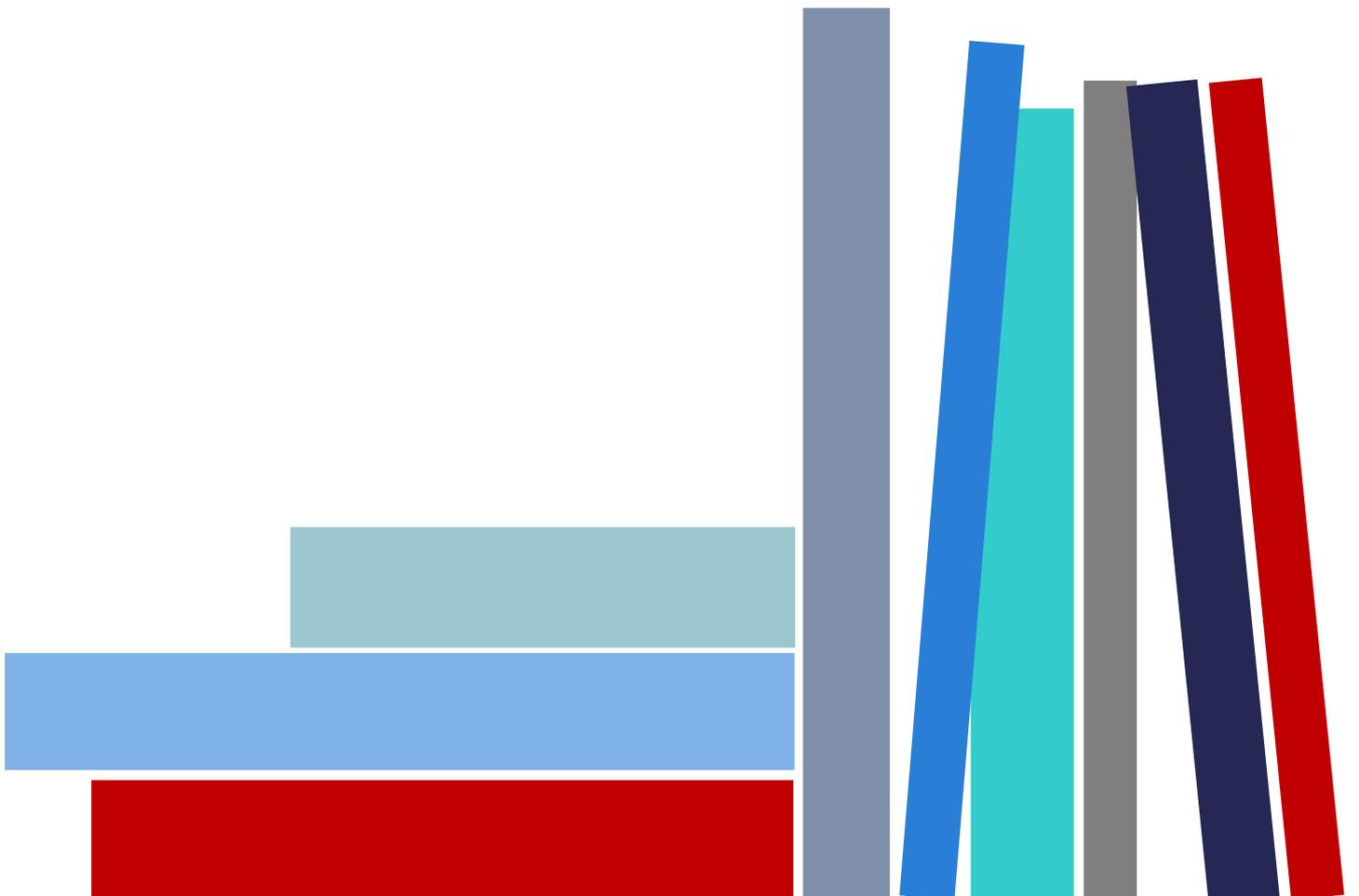
Abreviaturas



ADA	Asociación Americana de Diabetes
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
BPC	Buena Práctica Clínica
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
C-Logit	<i>Conditional Logit</i>
CNPD	<i>Comissao Nacional de Proteccion de Dados</i>
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
DAP	Disponibilidad a pagar
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DE	Desviación Estándar
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
EASD	Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes
EED	Experimento de Elección Discreta
EPA-OD	Estudio Post Autorización con Otros Diseños diferentes al seguimiento prospectivo
FPG	Glucosa plasmática en ayunas
GLP-1	Péptido 1 similar al glucagón
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
IC95%	Intervalo de Confianza del 95%
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
IMC	Índice de Masa Corporal
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
LADA	<i>Diabetes Autoimmune Latente del Adulto</i>
MODY	<i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
NYHA	<i>New Yorker Heart Association</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNT	Procedimientos Normalizados de Trabajo
WTP	<i>Willingness to Pay</i>

Introducción

1. La Diabetes Mellitus
2. Métodos para medir preferencias



1. La Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia, resultado de un defecto en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o en ambos. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el tipo más prevalente de diabetes, es causada por la combinación de resistencia a la acción de la insulina y una respuesta compensatoria de secreción de insulina inadecuada. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con lesiones, disfunción y fallo de varios órganos a largo plazo, en especial los ojos, riñones, sistema nervioso periférico, corazón y vasos sanguíneos¹.

La DM se reconoce como uno de los desórdenes metabólicos más frecuentes en la población mundial, con una prevalencia en adultos que ha ido en aumento por décadas. Estudios realizados en España han estimado una prevalencia de DM2 entre 12.5 %² y 13.8 %³, mientras que en Portugal la prevalencia de la DM2 se ha establecido en 7.2 %⁴. De acuerdo con las estimaciones globales de la prevalencia de la diabetes del 2013, en España y Portugal se espera que estas cifras aumenten para el 2035 hasta el 14,4 % y el 15,8 %, respectivamente⁵.

La carga socioeconómica de la diabetes es enorme, solo en el 2013 causó 5,5 millones de muertes e implicó un impacto económico de 548 billones de dólares (11% del total del gasto sanitario mundial)⁶. En España, la carga económica de la diabetes en el 2013 se calculó en 5,1 billones de euros en costes directos y otros 1,5 billones de euros asociados a sus complicaciones, mientras que la pérdida de productividad se estimó en 2,8 billones de euros anuales, lo que representó el 8% del gasto público anual⁷.

Según los estándares para el diagnóstico de la diabetes, los pacientes deben cumplir con, al menos, uno de los criterios diagnósticos, siempre y cuando el mismo se confirme en dos pruebas de laboratorio realizadas en tiempos distintos⁸ (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos DM

	Criterios diagnósticos	Comentarios
1	HbA1c ≥ 6,5 %	Esta prueba debe realizarse en un laboratorio que utilice metodología certificada por NGSP y estandarizada a la prueba DCCT.
2	FPG ≥ 126 mg/dl	Se define ayuno como ausencia de ingesta calórica por al menos 8 horas.
3	2-h glucosa plasmática >200 mg/dl durante una Prueba de tolerancia oral a la glucosa	Esta prueba debe realizarse como lo describe la OMS, utilizando una carga de glucosa que contenga un equivalente a 75 mg de glucosa anhidrida disuelta en agua. En ausencia de hiperglucemia inequívoca, la prueba debe confirmarse por repetición.
4	Glucosa plasmática al azar >200 mg/dl	En pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia.

HbA1c: hemoglobina glicosilada; NGSP: *National Glycohemoglobin Standardization Program*; DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*; FPG: glucosa plasmática en ayunas; OMS: Organización Mundial de la Salud

Una vez diagnosticada, esta enfermedad crónica y compleja requiere atención médica continua que incluye una estrategia de disminución de riesgos multifactorial más allá de la reducción y control de la glucemia⁹. El incremento de la prevalencia de la DM2 ha estimulado el desarrollo de nuevas medidas para el manejo de la hiperglucemia de forma segura. El objetivo del tratamiento es el reducir y mantener las concentraciones de glucosa lo más cercano a lo normal por el mayor tiempo posible, previniendo el desarrollo de complicaciones¹⁰.

El manejo de la DM2 incluye el control glucémico. Las metas recomendadas son alcanzar un valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 7%, lo cual ha demostrado disminuir las complicaciones micro vasculares. Adicionalmente, algunos médicos son incluso más estrictos y prefieren mantener niveles de HbA1c < 6,5% en los individuos sin comorbilidades que no estén en riesgo de hipoglucemias. Metas menos estrictas

como HbA1c < 8% se recomiendan en adultos con historia de hipoglucemias graves, expectativa de vida escasa y con comorbilidades asociadas⁸.

La mayoría de los pacientes con DM2 no logran controlar la glucemia con dieta y ejercicios por lo que requieren de tratamiento farmacológico. Una gran proporción de estos pacientes eventualmente necesitarán una terapia oral combinada y en última instancia, tratamiento inyectable con insulina⁹. No obstante, a pesar de que en los últimos años, la eficacia y seguridad de los medicamentos para la diabetes ha mejorado y con ello los beneficios de las terapias, estudios han demostrado que las metas de glucosa son alcanzadas por menos del 50 % de los pacientes, lo cual puede estar asociado a la falta de adherencia a la medicación¹¹.

La adherencia al tratamiento se define como la medida en la que el comportamiento de una persona al tomar un medicamento, seguir una dieta y/o modificar su estilo de vida se corresponde con las recomendaciones consensuadas dadas por un profesional de la salud¹².

La adherencia a los medicamentos para la DM2 está determinada por múltiples factores que incluyen aspectos centrados en el paciente y creencias sobre la diabetes como una patología. Adicionalmente, el pobre conocimiento sobre los beneficios asociados a los tratamientos y sus efectos secundarios, las dificultades de seguir con las recomendaciones de estilos de vida como parte del plan de control de la enfermedad, el coste de los tratamientos y de la atención médica, la confusión sobre cómo se deben tomar los medicamentos y los factores psicológicos asociados con el manejo de enfermedades crónicas pueden influenciar la adherencia a los medicamentos¹³.

La inclusión de las preferencias de los pacientes por los tratamientos para la DM2 en la práctica clínica habitual se ha asociado con un incremento en la adherencia a la medicación, con una mejora en los resultados asociados a los tratamientos y con una reducción de costes¹⁴, tal como se define en las publicaciones que han estudiado las preferencias de los pacientes por los tratamientos para enfermedades crónicas.

Si bien se ha identificado únicamente dos publicaciones que estudian las preferencias de los médicos por los tratamientos para la DM2^{15,16}, su estudio ha demostrado que las preferencias de los médicos pueden ser consideradas racionales, razonables y de gran valor¹⁷. No obstante, los médicos y pacientes no están totalmente de acuerdo sobre el riesgo tolerable hasta alcanzar incrementos en la eficacia, dado que los pacientes son menos tolerantes en lo que se refiere al intercambio de riesgo que los médicos, probablemente debido a que estos últimos también le dan gran importancia a la eficacia y efectividad de los tratamientos. Por otro lado, los pacientes valoran la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y otros atributos sociales más de lo que los médicos consideran¹⁸.

Una reciente declaración de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) hace hincapié en la importancia de un manejo de la diabetes centrado en el paciente. Involucrar al paciente en la toma de decisiones médicas, constituye uno de los núcleos principales de la medicina basada en la evidencia, la cual provee una síntesis de la mejor evidencia disponible en la literatura, la experiencia médica y las inclinaciones y preferencias del propio paciente¹⁹.

Aunque las opciones terapéuticas para la DM2 están siendo continuamente mejoradas, cada una de ellas tiene sus ventajas y desventajas desde el punto de vista del paciente. La mejor terapia para una patología será aquella que posea dos características, ser

clínicamente eficaz y ser la más cercana a las necesidades del paciente y sus preferencias²⁰. Las preferencias de los pacientes por los medicamentos para la DM2 deben estar en línea con los hábitos de prescripción de los médicos. En el abordaje de toma de decisiones compartidas, el médico y el paciente actúan como colegas, intercambiando información y experiencias así como deliberando sobre las opciones de tratamiento disponibles para poder llegar a un consenso sobre la línea terapéutica a seguir. Involucrar al paciente en la toma de decisiones médicas puede aumentar la adherencia a los tratamientos¹⁹.

2. Métodos para medir preferencias

El análisis conjunto es un método cualitativo cuyo objetivo es medir las preferencias de los pacientes, mediante la realización de preguntas donde el paciente elige entre diferentes opciones o escenarios. Este método, es una de las técnicas disponibles más poderosa para cuantificar las preferencias de los pacientes o médicos por los tratamientos para las diferentes patologías²¹.

Ofrece un mecanismo flexible que permite, no solo evaluar los programas de salud actuales, sino, nuevos, futuros o hipotéticos. Esta técnica ha demostrado ser un predictor válido de las decisiones del mundo real. Los métodos para la realización del análisis conjunto son relativamente simples y lo suficientemente flexibles para evaluar múltiples escenarios²², permitiendo conocer medidas cuantitativas de satisfacción, incluyendo puntuaciones de importancia relativa de los atributos de los tratamientos, así como cuotas de preferencias, valor equivalente al dinero y riesgo máximo aceptable²¹.

El análisis conjunto permite reconocer el valor de un producto sanitario mediante sus atributos o características. Los pacientes tienen preferencias por cada uno de estos atributos y están dispuestos a aceptar intercambios entre ellos. Una importante ventaja de este tipo de estudios es que permite darle valor a un producto como un todo, así como a las características individuales que componen cada producto en sí²¹.

Un análisis conjunto válido y confiable requiere una definición exacta del producto a estudiar (atributos y niveles), una selección adecuada del formato a utilizar ("rating", "ranking" u "ordering", elección discreta o elección múltiple), un diseño experimental eficiente y un análisis estadístico cuidadoso²¹.

Medir las preferencias de los pacientes por un producto sanitario requiere una descripción sistemática del producto en cuestión, es por esto que los atributos y niveles que lo describen deben incluir las características más importantes en lo que se refiere a resultados de salud, administración del medicamento y estado de salud del individuo, permitiendo al paciente distinguir entre estos atributos y sentirse identificados con los mismos²¹.

Elegir el diseño del análisis conjunto es el siguiente paso a seguir en estos tipos de estudios. El método "rating", permite identificar los beneficios de cada escenario descrito. Se presenta a los participantes más de dos perfiles de productos y se les pregunta cuanto valoran el escenario en una escala de, por ejemplo 1 a 5, permitiéndoles a los participantes valorar cada escenario por separado. El método tipo "ranking" u "ordering", utiliza una serie de perfiles del producto en estudio los cuales se le presentan al participante, quien tendrá que ordenarlos desde el más preferido hasta el menos preferido^{21,23}.

En el experimento de elección discreta (EED), al participante se le presentan pares de perfiles y se le pregunta que escoja el más preferido de cada uno²¹. En el experimento de elección múltiple, se presentan una serie de perfiles y se pregunta cuál es el más favorito de todos los presentados²².

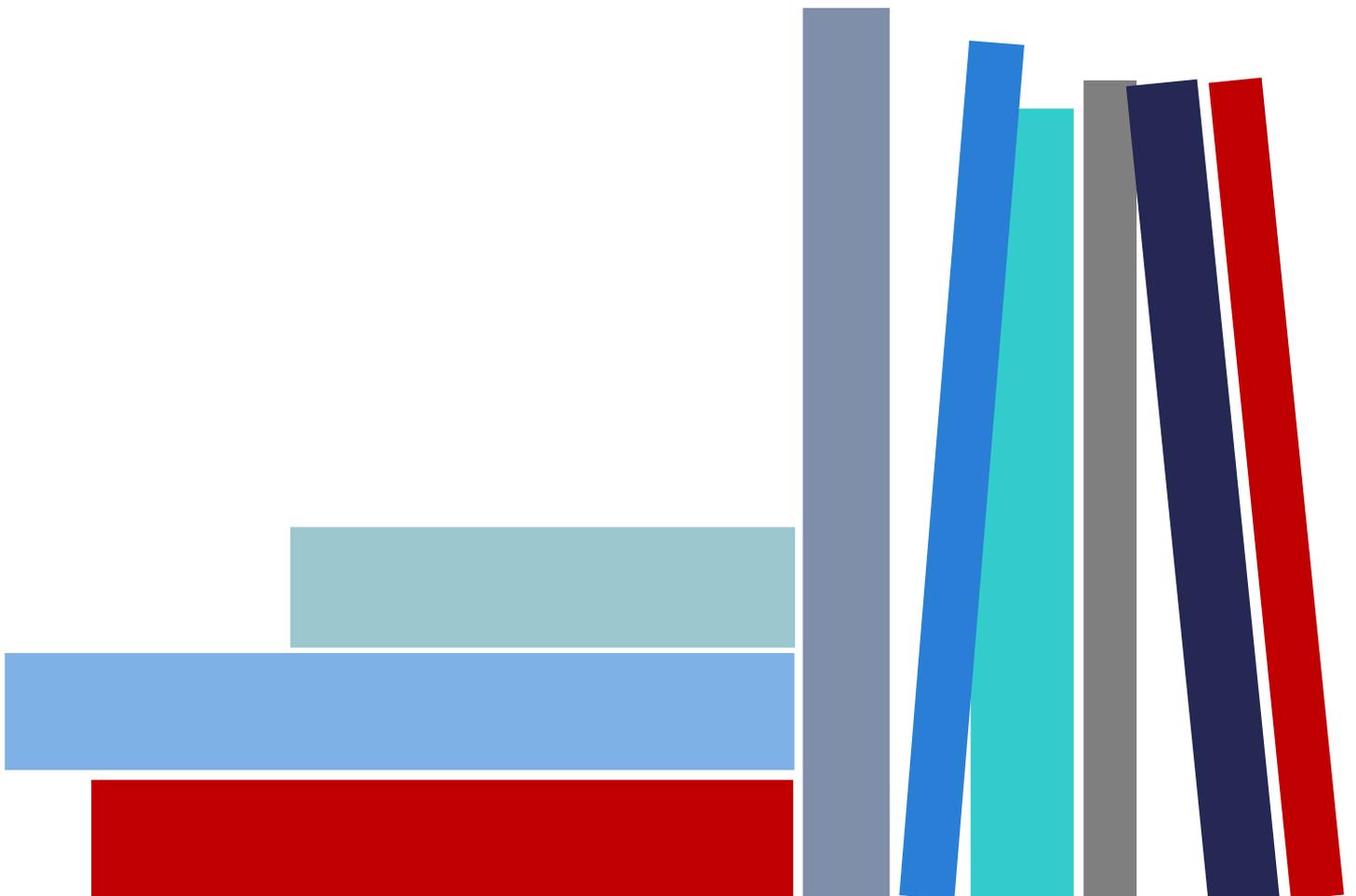
Cada una de estos tipos de análisis conjunto presenta sus ventajas y limitaciones. El "rating" proporciona más información pero puede resultar muy aburrido para los participantes, adicionalmente, los sujetos de estudio pueden interpretar las escalas de forma diferente pudiendo plantearse el problema que el dos de un sujeto no signifique lo mismo que el dos de otro participante. El EED no plantea esta limitación, ya que enfoca el problema de forma más sencilla, sin embargo, aporta menos información sobre la intensidad de las preferencias²¹.

El EED es el método más utilizado para investigar las preferencias de los pacientes por los diferentes atributos de los tratamientos para la DM2. El EED permite el análisis de las preferencias para productos complejos con múltiples atributos, tal como los medicamentos²⁴. Esta técnica es utilizada en el análisis de mercado para evaluar como los consumidores valoran las características que componen un producto en específico, descritos en términos de atributos²⁵. El EED se diferencia del resto de técnicas ya que le solicita al participante que escoja una alternativa del par que se presenta, asemejándose al ejercicio de elección realizado por una persona al escoger un producto en la vida real²⁶.

Por último, cuando los costes del producto son incluidos como un atributo en el EED, el resultado puede utilizarse para calcular la disponibilidad a pagar (DAP) o "*Willingness to pay*" (WTP) por los atributos descritos²⁷. La DAP es la mayor cantidad de dinero que un sujeto está dispuesto a pagar por un producto en específico, es decir, es un valor monetario que define lo que una persona está dispuesta a dar a cambio de obtener un beneficio o por alcanzar un resultado. Por lo tanto, la DAP es una medida de valor implícito más que una medida de coste²⁸. Esta técnica se basa en la teoría económica de la salud la cual asume que los sujetos prefieren aquellos objetos o experiencias que mejor satisfacen sus preferencias. Es decir, esta teoría presupone que son los pacientes quienes mejor pueden valorar su propia situación y aplicar eficientemente sus recursos para maximizar la satisfacción de sus preferencias. Por lo tanto, en este contexto la DAP es un instrumento para medir preferencias²⁹.

Justificación del estudio

1. Justificación del estudio



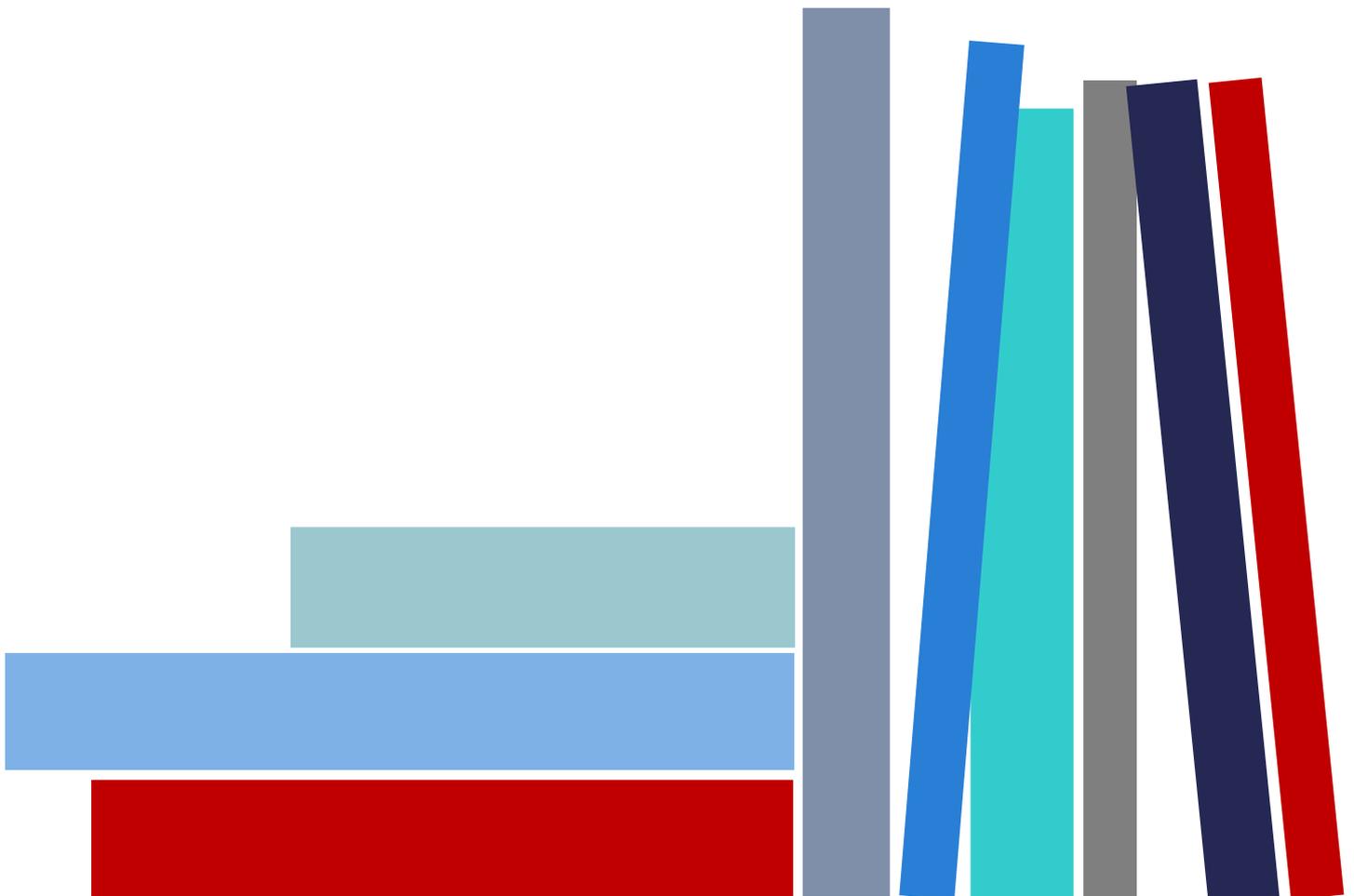
1. Justificación del estudio

Considerando que un estilo de comunicación centrado en el paciente que incorpore las preferencias de los pacientes y los juicios de los médicos se reconoce como una estrategia para la mejora del cuidado de la diabetes³⁰, la información proporcionada por el presente estudio puede ayudar a superar el reto de entender el comportamiento del paciente y su visión sobre su enfermedad, lo que permite garantizar un mejor control de la patología.

Además, aunque puede parecer que las preferencias de los pacientes por los tratamientos para la DM2 es un tópico que ha sido ampliamente estudiado en otros países, el mismo no ha sido analizado en el contexto de España y Portugal. Adicionalmente, la metodología propuesta en este estudio difiere de las utilizadas previamente, lo que permitirá alcanzar resultados más completos y robustos³¹.

Propósito del estudio

1. Propósito del estudio

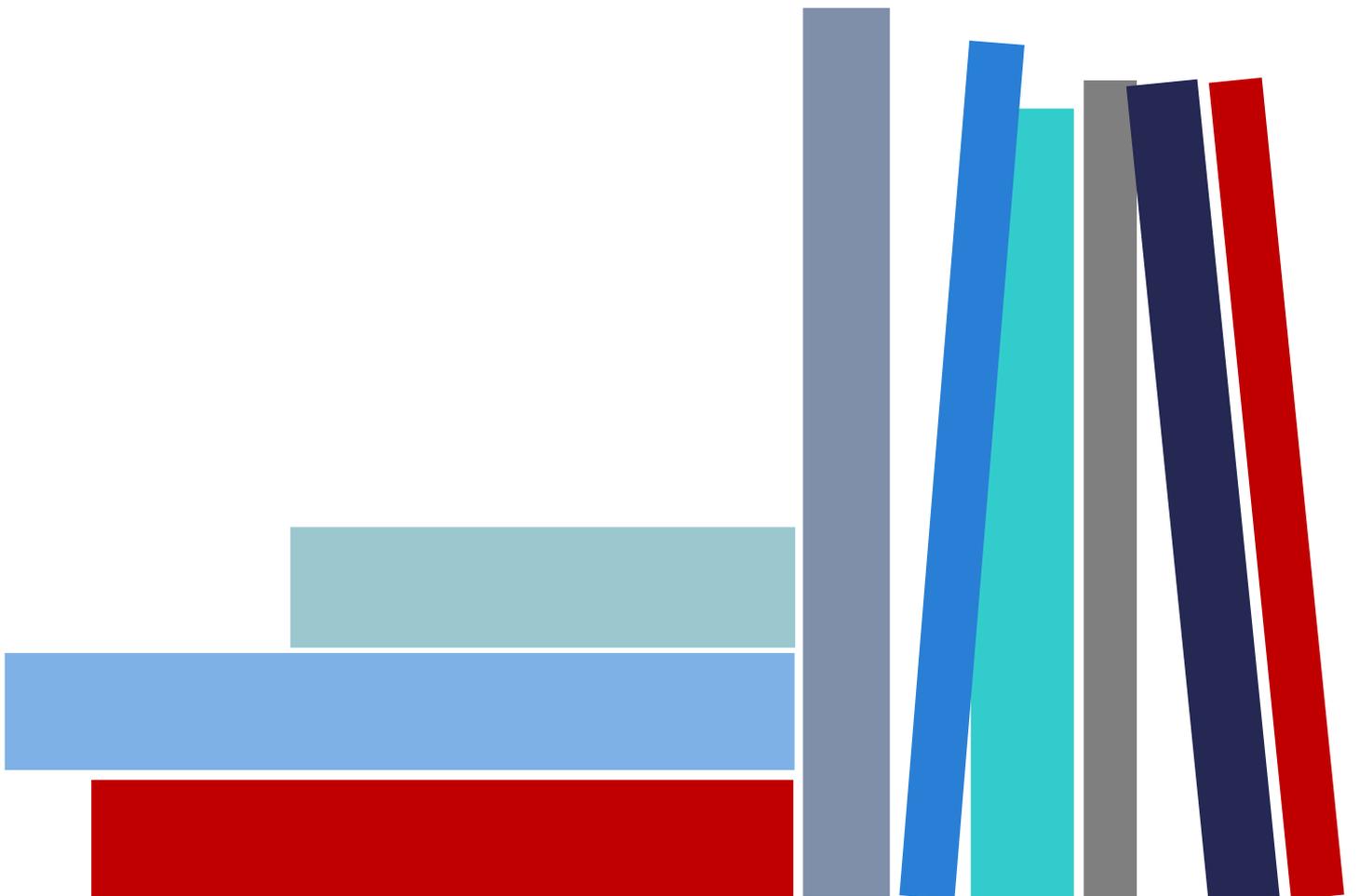


1. Propósito del estudio

El propósito de este estudio es determinar la importancia que los pacientes con DM2 y los médicos otorgan a los diferentes atributos o características de los tratamientos hipoglucemiantes en España y Portugal y demostrar los factores determinantes o condicionantes de sus preferencias por uno u otro de ellos. Una mayor comprensión del modo en que los pacientes con DM2 y médicos implicados en su cuidado establecen sus preferencias por los tratamientos hipoglucemiantes generará nueva evidencia que puede contribuir a optimizar el desarrollo de terapias futuras, así como la toma de decisiones clínicas, de gestión y de financiación.

Objetivos del estudio

1. Objetivo principal
2. Objetivos secundarios



1. Objetivo principal

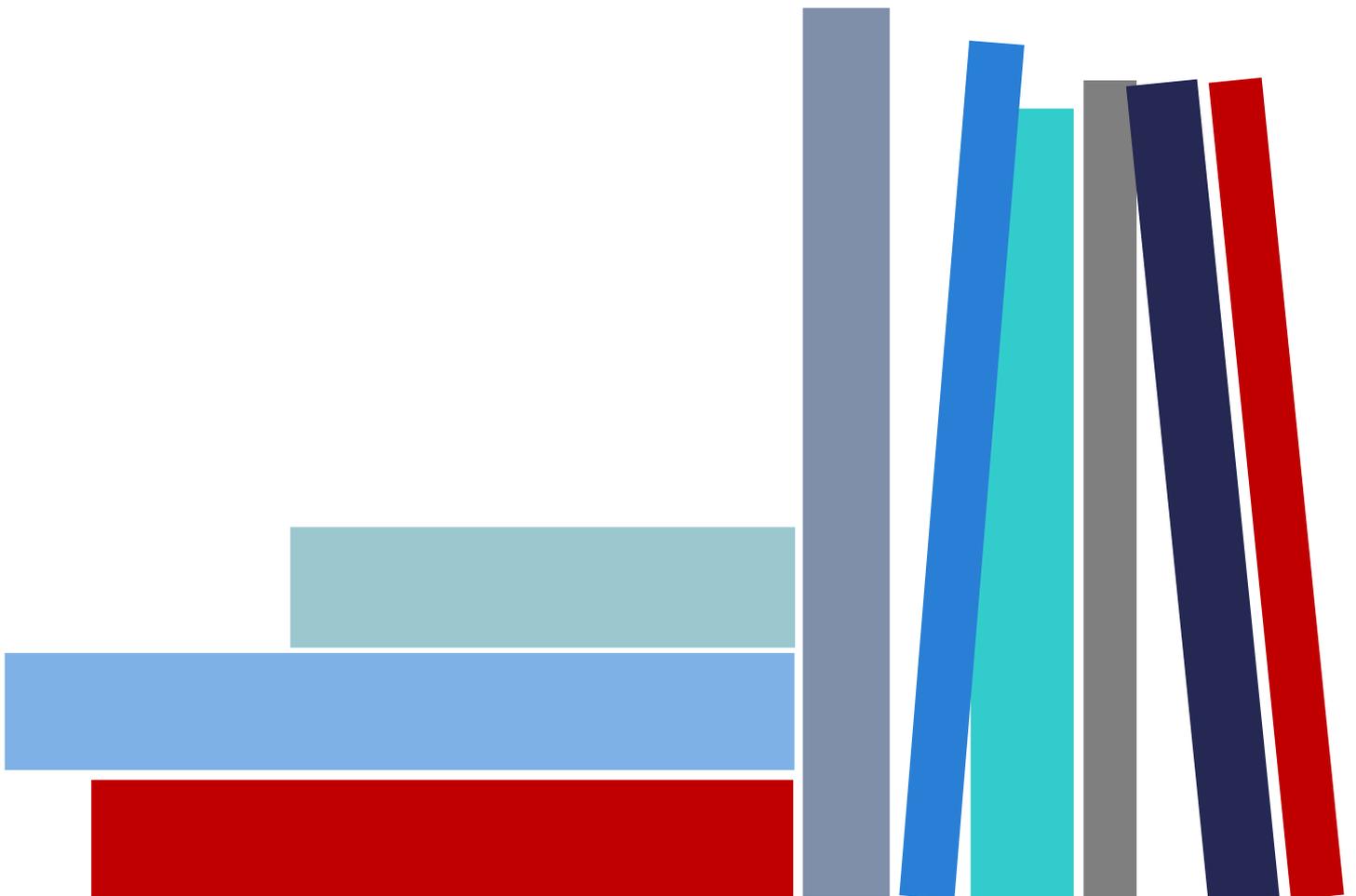
Identificar las preferencias de los pacientes diagnosticados con DM2 y los médicos por los tratamientos hipoglucemiantes disponibles, incluyendo sus efectos adversos y métodos de administración.

2. Objetivos secundarios

- Determinar la disposición a pagar de los pacientes con DM2 y médicos por:
 - ✓ alcanzar beneficios terapéuticos (ej. mantener niveles óptimos de HbA1c).
 - ✓ evitar efectos secundarios (ej. episodios de hipoglucemia, aumento de peso, náuseas).
 - ✓ vías alternativas de administración del tratamiento (ej. vía oral vs enteral; inyecciones dependientes o independientes de las comidas).
 - ✓ frecuencia de la auto-monitorización de los niveles de azúcar en sangre (ej. test de azúcar en sangre una vez al día vs. una vez a la semana vs. una vez al mes).
- Señalar las posibles diferencias respecto a las preferencias por los tratamientos para la DM2 entre los pacientes con DM2 y los médicos.
- Identificar los factores que potencialmente puedan determinar diferencias entre las preferencias de los pacientes con DM2 y los médicos por los tratamientos hipoglucemiantes.

Hipótesis de estudio

1. Hipótesis del estudio

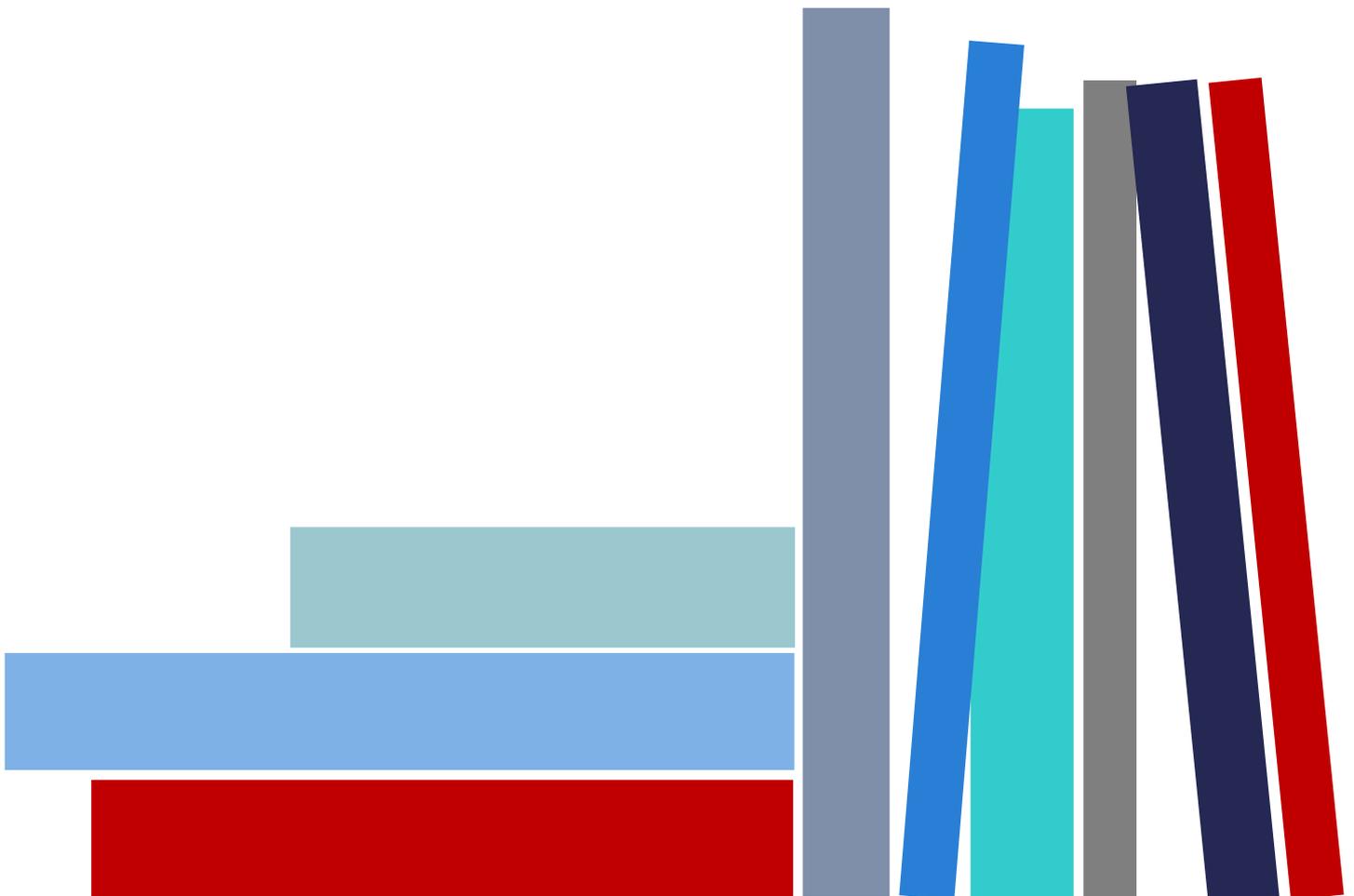


1. Hipótesis de estudio

Los pacientes diagnosticados con DM2 y los médicos tienen preferencias específicas por los medicamentos antidiabéticos y están dispuestos a pagar por obtener beneficios adicionales o por evitar efectos secundarios de los tratamientos hipoglucemiantes.

Materiales y métodos

1. Diseño
2. Experimento de elección discreta
3. Tamaño de la muestra y procedimiento de recogida de datos
4. Análisis estadístico de los datos
5. Consideraciones éticas



1. Diseño

Estudio descriptivo, observacional, multicéntrico, transversal, a realizarse en el contexto de la práctica clínica habitual en España y Portugal, no vinculado a ningún tratamiento antidiabético específico, mediante el EED.

2. Experimento de elección discreta

El EED es una técnica para medir beneficios basada en atributos, que asume que las intervenciones sanitarias pueden ser descritas en función de sus atributos o características y que la evaluación individual de cada una de estas depende de los niveles de dichos atributos. Los participantes en este tipo de estudios deben escoger entre dos alternativas que se le presentan. Las opciones resultantes revelan una función de utilidad subyacente³² cuyo objetivo es determinar las preferencias de los médicos y pacientes por los tratamientos antidiabéticos y la disponibilidad a pagar por la obtención de beneficios adicionales y por evitar efectos secundarios de los mismos.

2.1. Identificación de atributos y selección de niveles

Siguiendo las recomendaciones del *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)* sobre las buenas prácticas para la realización de análisis conjunto en el ámbito de la salud³³, la elaboración del cuestionario a utilizar en el estudio incluyó los siguientes pasos: 1) Identificación de los atributos y niveles de los tratamientos hipoglucemiantes, 2) Selección de los atributos y niveles de los tratamientos hipoglucemiantes, 3) Diseño experimental y 4) Selección de las tareas a presentarle a los participantes.

2.1.1. Identificación de los atributos y niveles de los tratamientos hipoglucemiantes

Para la identificación de los atributos y niveles de los tratamientos hipoglucemiantes, se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura. El objetivo de la revisión fue identificar los atributos y los niveles utilizados en estudios que analizaran las preferencias de pacientes o médicos por los tratamientos para la DM2 o la DAP por obtener beneficios en salud o evitar efectos adversos.

La búsqueda se realizó en bases de datos internacionales públicas recomendadas por la *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*³⁴ [MedLine/PubMed, Cochrane Library, (ISIWOK), SCOPUS] y en la principal base de datos española (Medicina en Español-MEDES). Para realizar la búsqueda se utilizó una combinación de palabras clave y términos MeSH en inglés o español, dependiendo de cada una de las bases de datos utilizadas unidas por operadores booleanos "OR" o "AND", garantizando la obtención del mayor número de publicaciones posibles.

Los descriptores en inglés utilizados fueron: *"diabetes mellitus"*[MeSH Terms], *"diabetes mellitus, type 2"*[MeSH Terms], *"treatment"*, *"medication"*, *"conjoint"*, *"conjoint analysis"*, *"conjoint measurement"*, *"conjoint studies"*, *"discrete choice experiment"*, *"DCE"*, *"discrete choice modeling"*, *"preference studies"*, *"patient preference"*[MeSH Terms], *"willingness to pay"*.

Los descriptores utilizados en español fueron: "diabetes mellitus", "diabetes mellitus tipo 2", "tratamientos", "análisis conjunto", "experimento de elección discreta", "preferencias", "disponibilidad a pagar").

Se seleccionaron todos aquellos artículos que analizaban las preferencias de pacientes o médicos por los tratamientos para la DM2 o la DAP por obtener beneficios en salud o evitar efectos adversos publicados hasta el 1 de octubre de 2013, en inglés o español.

Se seleccionaron 16 publicaciones. De estas, 4 eran duplicados. Luego de la lectura del texto completo, se descartaron 4 artículos por ser irrelevantes para el objetivo de la revisión (Tabla 2).

Tabla 2. Número de publicaciones identificadas en cada base de datos

Base de datos utilizada	Publicaciones
PubMed	6
ISIWOK	8
SCOPUS	2
MEDES	0
TOTAL	16

Se identificaron siete artículos que cumplían con los criterios de selección previamente establecidos. Los artículos fueron publicados entre el 2004 y el 2013, todos en inglés. Todos los estudios fueron llevados a cabo en países europeos. En todas las publicaciones se utilizaron atributos de los tratamientos para la DM2 similares, observándose diferencias en la descripción de los mismos y en los niveles utilizados. Las publicaciones identificadas se describen en la Tabla 3.

Tabla 3. Resumen de los datos extraídos de las publicaciones identificadas

Autor / Año / País	Objetivo	Diseño	Atributos Utilizados	Niveles
Aristides M, et al.³⁵ 2004 Francia, Alemania, España, Italia y Reino Unido.	Evaluar las preferencias y la DAP por la insulina HumalogMIX25 en relación con la Humulin 30/70, desde la perspectiva del paciente. La importancia relativa de los atributos de los tratamientos también fue determinada. Diferencias entre los cinco países fue investigada	EED	Tiempo de aplicación de la inyección antes de la comida	0-15 minutos 30-45 minutos 60 minutos
			Glicemia post-pandrial (2h)	9,4 mmol/L 10,3 mmol/L 11,0 mmol/L
			Efecto en la dosis pandrial	Sin diferencia Hace la diferencia
			Frecuencia de hipoglucemias nocturnas	1 c/12 meses 2 c/12 meses 4 c/12 meses
			Modo de administración	Inyecciones 2/día en relación con las comidas Inyección 1/día en relación con las comidas Inyección 1/día no relacionado con comidas Medicamentos orales
Bøgelund M et al.³⁶ 2011 Dinamarca	Estudiar las preferencias de los pacientes con DM2 por los atributos de los tratamientos para la DM2.	EED Analizado mediante modelo Conditional Logit	Monitorización glucosa sanguínea	3/día 1/día 1/semana No necesita monitorización
			Número de hipoglucemias al mes	1/semana 1/mes 1/año Ninguna
			HbA1c	9,0 % 7,5 % 6,5 %

Autor / Año / País	Objetivo	Diseño	Atributos Utilizados	Niveles
Jendle j, et al.³⁷ 2010 Suecia	Investigar las consecuencias más importantes de los tratamientos para la DM2, medidas mediante la DAP de los pacientes.	EED Analizado mediante modelo Conditional Logit	Peso	Ganancia 3 Kg Se mantiene igual Perdida 3 Kg Perdida 6 kg
			Náusea transitoria	Nausea leve hasta por 3 meses Sin nausea
			Pago	2000 DKK al mes 500 DKK al mes 200 DKK al mes 0 DKK al mes
			Modo de administración	Inyecciones 2/día en relación con las comidas Inyección 1/día en relación con las comidas Inyección 1/día no relacionado con comidas Medicamentos orales hasta 3/día
			Monitorización glucosa sanguínea	3/día 1/día 1/semana No necesita monitorización
			Número de hipoglucemias al mes	1/semana 1/mes 1/año Ninguna
			HbA1c	9,2 % 7,8 % 6,4 %

Autor / Año / País	Objetivo	Diseño	Atributos Utilizados	Niveles
			Peso Náusea transitoria Pago	Ganancia 3 Kg Se mantiene igual Pérdida 3 kg Pérdida 6 kg Náusea leve hasta por 3 meses Sin náusea 2000 SEK al mes 500 SEK al mes 200 SEK al mes 0 SEK al mes
Jendle J, et al.³⁸ 2012 Suecia	Determinar la DAP por los beneficios asociados al tratamiento basal con insulina	EED	Hipoglucemias Aumento de peso	Semanales Mensuales 1 Kg
Jendle J, et al.³⁹ 2012 Suecia	Investigar las preferencias de pacientes con DM por liraglutide vs. Otro medicamento hipoglucemiante, con base en los resultados de los ensayos clínicos.	EED	Cambio en HbA1c a las 26 semanas Cambio en la presión sistólica a las 26 semanas Hipoglucemias menores Administración Número de test de glucosa diarios % de pacientes con náusea	- - - - - -
Porzsolt F, et al.¹⁵ 2010 Alemania	Demostrar que las preferencias de los médicos y de los pacientes pueden ser valoradas y que esta información puede ser de utilidad para la toma de decisiones médicas.	Análisis conjunto	Efecto principal del tratamiento Efecto en el peso	Reducción de la HbA1c Mejora del bienestar Ausencia de efectos adversos Ausencia de limitaciones de la vida diaria Aumento de peso Sin modificaciones Pérdida de peso

Autor / Año / País	Objetivo	Diseño	Atributos Utilizados	Niveles
Mohamed AF, et al.⁴⁰ 2013 Suecia y Alemania	Cuantificar las preferencias de los pacientes por los resultados asociados con los tratamientos hipoglucemiantes en Suecia y Alemania	EED Analizado mediante un modelo <i>probit bivariado</i>	Modo de administración	Flexibilidad en el tiempo de aplicación Aplicación relacionada con las comidas
			Tipo de producto	Original Genérico
			Monitorización de HbA1c para un tratamiento 1/día	Necesita algún control (>7 % <8 %) Necesita mucho control (>8 %)
			Monitorización de HbA1c para un tratamiento 2/día	Controlado (<7 %) Necesita algún control (>7 % <8 %)
			Número de hipoglucemias leves o moderadas al mes	0
				2
				4
			Una hipoglucemia severa anual	No Si
			Aumento de peso al año	Nada
				2 Kg
				5 Kg
			Número de tableta que toma 1/día	1 en la mañana 2 en la mañana
Número de tableta que toma 2/día	1 en la mañana y 1 en la tarde 2 en la mañana y 2 en la tarde			
Coste mensual	0€			
	5€			
	15€			
	40€			

DM2: diabetes mellitus tipo 2; EED: experimento de elección discreta; DAP: disponibilidad a pagar; HbA1c: hemoglobina glicosilada

2.1.2. Selección de los atributos y niveles de los tratamientos hipoglucemiantes

Aunque el cuestionario utilizado en este estudio se basó en los cuestionarios utilizados en estudios previos, debido a las diferencias culturales entre las diferentes poblaciones estudiadas^{41,42}, se consideró importante confirmar que los atributos o características de los tratamientos hipoglucemiantes identificados en la literatura fuesen igualmente considerados de importancia por las poblaciones española y portuguesa y adaptarlos culturalmente.

Para este propósito se elaboró un cuestionario que contenía una descripción de los diferentes atributos identificados en la literatura. Se llevaron a cabo dos consultas on-line. La primera contó con la participación de seis médicos especialistas en diabetes (3 endocrinólogos españoles y 2 médicos de atención primaria portugueses) con vasta experiencia en el manejo de pacientes con DM2. La segunda consulta incluyó nueve pacientes expertos diagnosticados con DM2. El resultado de estas entrevistas ayudó a determinar, de los atributos y niveles identificados en la literatura, aquellos que describían mejor las características de los tratamientos hipoglucemiantes, y que eran considerados más importantes para los pacientes y la práctica clínica habitual tanto en España como en Portugal.

En ambas consultas se les solicitó a los participantes que evaluaran con una escala Likert de 6 puntos (0: sin importancia, 5= muy importante), la importancia que ellos otorgaban a cada uno de los atributos al prescribir los medicamentos o al recibirlos. Posteriormente, los participantes fueron invitados a comentar sobre los diferentes niveles propuestos para cada uno de los atributos.

Todos los participantes consideraron de importancia los atributos presentados. Se realizó la recomendación de incluir "riesgo cardiovascular" como un atributo. Adicionalmente, todos los médicos consideraron que los niveles propuestos para cada uno de los atributos eran adecuados, no obstante realizaron valiosas sugerencias que fueron tomadas en cuenta para la elaboración de la lista final de atributos (Tabla 4).

Considerando la relevancia del atributo "riesgo cardiovascular" y el hecho de que la inclusión del mismo no afectaba la metodología del estudio ni el análisis estadístico, se decidió incluir esta característica dentro de la lista final de atributos. Adicionalmente, siguiendo las recomendaciones dadas por los participantes, los niveles del atributo "valor de HbA1c" fueron fijados en rangos: <6; 6-7; 7-8; >8, siguiendo las recomendaciones de la ADA 2013⁸. Por último, el atributo cambio de peso fue modificado a cambio de peso en 6 meses y el atributo monitorización de la glucosa sanguínea modificado a monitorización rutinaria de la glucosa sanguínea.

Tabla 4. Resultados de la consulta online con médicos y pacientes

Valoración de atributos	Médicos						Pacientes								
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Modo de administración	4	3	4	4	4	2	5	4	5	5	0	5	5	5	5
Inyecciones 2/día en relación con las comidas															
Inyección 1/día en relación con la comida				-							-				
Inyección 1/día sin relación con la comida															
Antidiabéticos orales hasta 3 veces al día															
Monitorización de la glucosa sanguínea	3	4	5	3	2	3	4	4	3	4	2	4	4	5	5
3/día															
1/día		Debería indicarse que es monitorización de rutina										-			
3/semana															
No requiere monitorización															
Coste del tratamiento	4	4	4	2	3	3	4	3	5	5	0	5	3	3	5
100€/mes															
50€/mes		No debería darse la opción de 0€ al mes, debería ser al menos 10€										-			
20€/mes															
0€/mes															
Frecuencia de eventos hipoglucémicos	5	5	5	4	3	4	3	3	4	4	4	5	5	5	3
Aproximadamente 1/semana															
Aproximadamente 1/mes															
Aproximadamente 1/año				-							-				
Nunca															

Valoración de atributos	Médicos						Pacientes									
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Valor de HbA1c	4	5	5	5	5	5	5	3	4	4	5	4	4	4	5	
9,2 %	Deberían utilizarse rangos										-					
7,8 %	Deberían utilizarse rangos										-					
6,4 %	Deberían utilizarse rangos										-					
Cambio de peso	4	5	3	4	3	4	3	2	5	4	5	4	3	5	5	
Ganancia de 3 kg	Debería asociarse el cambio de peso a un tiempo estimado de 6 meses										-					
Se mantiene igual	Debería asociarse el cambio de peso a un tiempo estimado de 6 meses										-					
Perdida de 3 kg	Debería asociarse el cambio de peso a un tiempo estimado de 6 meses										-					
Pérdida de 6 kg	Debería asociarse el cambio de peso a un tiempo estimado de 6 meses										-					
Nausea asociada con el tratamiento	3	2	4	2	3	2	3	3	4	5	3	5	3	5	5	
Náuseas leves por hasta 3 meses	Valorar incluir más niveles como nausea grave por hasta 1 mes										-					
Ausencia de náuseas	Valorar incluir más niveles como nausea grave por hasta 1 mes										-					
Comentarios:	Debería considerarse el tiempo del control hasta que se requiera un aumento de dosis del medicamento o la incorporación de un tratamiento adicional.															
	El riesgo cardiovascular es una variable que debe ser incluida tomando en consideración los datos publicados recientemente.															

HbA1c: hemoglobina glicosilada

El resultado de la consulta con médicos y pacientes produjo una lista de 8 atributos y 28 niveles (Tabla 5). Dada la cantidad de atributos y niveles, se tomó la decisión de dividir los atributos en dos grupos: atributos de conveniencia (modo de administración, control regular del azúcar en sangre) y atributos clínicos (número de hipoglucemias, valor de HbA1c en sangre, variación del peso en seis meses, náuseas, riesgo cardiovascular), realizando dos EED independientes. Adicionalmente, "Pago adicional en comparación con el tratamiento actual" fue incluido dentro de ambos grupos de atributos para poder calcular la DAP.

Tabla 5. Atributos y niveles utilizados en el EED

Atributos	Niveles
Modo de administración del medicamento	Inyecciones 2 veces al día con las comidas
	Inyección 1 vez al día con la comida
	Inyección 1 vez al día no relacionada con la comida
	Medicamento oral hasta 3 veces al día con las comidas
Control regular de azúcar en sangre	3 veces al día
	1 vez al día
	3 veces a la semana
	No requiere control rutinario
Número de hipoglucemias	Ninguna durante el tratamiento
	1 vez a la semana
	1 vez al mes
	1 vez al año
Valor de HbA1c en sangre	<6 %
	6-7 %
	7-8 %
	>8 %
Variación del peso en 6 meses	Aumento de 3 Kg
	No varía
	Pérdida de 3 kg
	Pérdida de 6 kg

Atributos	Niveles
Náuseas	Náuseas durante 3 meses
	Sin náuseas
Riesgo de sufrir problemas del corazón, cerebro, riñones o circulatorio (riesgo cardiovascular)	Disminuye
	Disminuye
Pago adicional en comparación con el tratamiento actual	0 € al mes
	20 € al mes
	50 € al mes
	100 € al mes

HbA1c: hemoglobina glicosilada

2.1.3. Diseño experimental y elaboración de los escenarios a presentarle a los participantes

Las recomendaciones del *ISPOR Task Force Report* sobre la elaboración de los diseños experimentales en EED⁴³ definen diseño experimental como el método utilizado para definir el formato y el número de opciones de preguntas a presentar al participante de entre todas las alternativas o combinaciones de niveles de atributos posibles. Un diseño estadísticamente eficiente hace referencia a una minimización de los intervalos de confianza del parámetro estimado en un modelo para un tamaño dado de muestra. Los diseños estadísticamente eficientes son aquellos que están balanceados, es decir, que cada nivel aparece el mismo número de veces para el atributo, y ortogonal, es decir, que cada uno de los pares de niveles aparece en una misma frecuencia dentro de los pares de atributos en el diseño⁴³.

Siguiendo estas recomendaciones, se utilizó el paquete estadístico del software R⁴⁴ para generar el diseño del EED que cumpliera con las propiedades deseadas de ortogonalidad y balance. El diseño ortogonal balanceado aseguró que las estimaciones

de los parámetros resultantes no estuviesen correlacionados y que pudiesen ser determinados independientemente de los otros atributos, proporcionando resultados robustos para todos los niveles evaluados³⁶.

Debido a que en los diseños ortogonales las combinaciones de los niveles de atributo varían independientemente, es posible que el resultado del modelo produzca combinaciones dominadas. Las alternativas dominadas son aquellas donde todos los niveles de una opción son sin duda alguna mejores que las opciones de la segunda alternativa. Estas alternativas no ofrecen información sobre las preferencias de los participantes dado que todos escogerían indudablemente la opción dominante. Los modelos que incluyen escenarios dominados pueden mostrar algún grado de colinealidad y desbalance en el diseño experimental. No obstante, pequeños desvíos de la ortogonalidad estricta no afecta los parámetros estimados⁴³.

Se elaboraron dos análisis factoriales fraccionados (matriz ortogonal) para cada uno de los grupos de atributos incluidos (de conveniencia y clínicos). Este análisis produjo dos bloques de 16 escenarios, cada uno compuesto de una combinación de múltiples alternativas. Para elaborar los pares de elección se generaron dos bloques de 16 escenarios alternativos mediante el algoritmo mix-and-match⁴⁴. Este algoritmo escoge como referencia los escenarios generados previamente y modifica cada nivel de cada atributo sumándole una constante, generando así un número de nuevos escenarios igual al original. A continuación los nuevos escenarios se emparejan de modo aleatorio con los escenarios bases, dando lugar a dos bloques con 16 pares de elección cada uno (Tabla 6 y Tabla 7).

Tabla 6. Escenarios de los atributos de conveniencia incluidos en el estudio

Escenarios	Tratamiento	Atributos		
		Modo de administración del medicamento	Control regular de azúcar en sangre	Pago adicional
1	A	Medicamento oral hasta 3/día con la comida	3/semana	100 € al mes
	B	Inyección 1/día con la comida	1/día	50 € al mes
2	A	Inyección 2/día con la comida	3/día	20 € al mes
	B	Medicamento oral hasta 3/día con la comida	3/semana	0 € al mes
3	A	Inyección 2/día con la comida	3/semana	20 € al mes
	B	Medicamento oral hasta 3/día con la comida	1/día	0 € al mes
4	A	Inyección 1/día con la comida	1/día	100 € al mes
	B	Inyección 1/día no relacionada con la comida	No requiere control rutinario	100 € al mes
5	A	Inyección 2/día con la comida	1/día	0 € al mes
	B	Inyección 2/día con la comida	3/día	50 € al mes
6	A	Medicamentos orales hasta 3/día con la comida	1/día	50 € al mes
	B	Inyección 1/día con la comida	No requiere control rutinario	0 € al mes
7	A	Inyección 1/día no relacionada con la comida	3/semana	0 € al mes
	B	Inyección 1/día no relacionada con la comida	1/día	20 € al mes
8	A	Inyección 1/día con la comida	No requiere control rutinario	0 € al mes
	B	Inyección 2/día con la comida	No requiere control rutinario	20 € al mes
9	A	Inyección 1/día no relacionada con la comida	1/día	20 € al mes
	B	Inyección 1/día no relacionada con la comida	3/día	0 € al mes
10	A	Inyección 1/día con la comida	3/semana	50 € al mes
	B	Medicamento oral hasta 3/día con la comida	No requiere control rutinario	50 € al mes
11	A	Medicamento oral hasta 3/día con la comida	No requiere control rutinario	20 € al mes
	B	Inyección 1/día no relacionada con la comida	3/semana	50 € al mes
12	A	Inyección 1/día no relacionada con la comida	3/día	100 € al mes
	B	Medicamento oral hasta 3/día con la comida	3/semana	100 € al mes
13	A	Inyección 1/día no relacionada con la comida	No requiere control rutinario	50 € al mes
	B	Inyección 2/día con la comida	1/día	100 € al mes
14	A	Medicamento oral hasta 3/día con la comida	3/día	0 € al mes
	B	Inyección 1/día con la comida	3/día	100 € al mes
15	A	Inyección 2/día con la comida	No requiere control rutinario	100 € al mes
	B	Inyección 1/día con la comida	3/semana	20 € al mes
16	A	Inyección 2/día con la comida	3/día	50 € al mes
	B	Medicamento oral hasta 3/día con la comida	3/día	20 € al mes

Tabla 7. Escenarios de los atributos clínicos incluidos en el estudio

Escenarios	Tratamiento	Atributos Clínicos					Pago adicional
		Número de hipoglucemias	HbA1c	Peso/6 meses	Náuseas	Riesgo CV	
1	A	Ninguna durante el tratamiento	>8 %	No varía	Sin náuseas	Disminuye	50 € al mes
	B	1/año	<6 %	Pérdida de 6 kg	Náuseas/3 meses	Disminuye	20 € al mes
2	A	1/semana	<6 %	Pérdida de 3 kg	Sin náuseas	Disminuye	20 € al mes
	B	1/año	7-8 %	Pérdida de 3 kg	Sin náuseas	Disminuye	50 € al mes
3	A	1/año	7-8 %	Pérdida de 3 kg	Náuseas/3 meses	No varía	50 € al mes
	B	Ninguna durante el tratamiento	>8 %	Pérdida de 3 kg	Sin náuseas	No varía	20 € al mes
4	A	1/año	<6 %	No varía	Sin náuseas	No varía	100 € al mes
	B	1/año	6-7 %	Aumento de 3kg	Sin náuseas	No varía	100 € al mes
5	A	1/mes	7-8 %	Aumento de 3 Kg	Sin náuseas	Disminuye	100 € al mes
	B	1/mes	7-8 %	Pérdida de 6 Kg	Sin náuseas	No varía	0 € al mes
6	A	1/semana	>8 %	Pérdida de 6 kg	Náuseas/3 meses	No varía	100 € al mes
	B	1/mes	<6 %	Pérdida de 3 kg	Náuseas/3 meses	No varía	100 € al mes
7	A	1/semana	6-7 %	Aumento de 3 kg	Sin náuseas	No varía	50 € al mes
	B	1/mes	6-7 %	No varía	Sin náuseas	Disminuye	20 € al mes
8	A	Ninguna durante el tratamiento	<6 %	Aumento de 3 kg	Náuseas/3 meses	No varia	0 € al mes
	B	Ninguna durante el tratamiento	7-8 %	No varía	Náuseas/3 meses	Disminuye	100 € al mes
9	A	Ninguna durante el tratamiento	6-7 %	Pérdida de 3 kg	Náuseas/3 meses	Disminuye	100 € al mes
	B	1/semana	6-7 %	Pérdida de 3 kg	Náuseas/3 meses	Disminuye	0 € al mes
10	A	1/mes	<6 %	Pérdida de 6 kg	Náuseas/3 meses	Disminuye	50 € al mes
	B	1/semana	>8 %	Pérdida de 6 kg	Sin náuseas	Disminuye	100 € al mes
11	A	1/mes	>8 %	Pérdida de 3 kg	Sin náuseas	No varía	0 € al mes
	B	Ninguna durante el tratamiento	6-7 %	Pérdida de 6 kg	Náuseas/3 meses	No varía	50 € al mes
12	A	1/mes	6-7 %	No varía	Náuseas/3 meses	No varía	20 € al mes

Escenarios	Tratamiento	Atributos Clínicos					
		Número de hipoglucemias	HbA1c	Peso/6 meses	Náuseas	Riesgo CV	Pago adicional
	B	1/mes	>8 %	Aumento de 3 kg	Náuseas/3 meses	Disminuye	50 € al mes
13	A	1/año	6-7 %	Pérdida de 6 kg	Sin náuseas	Disminuye	0 € al mes
	B	1/semana	7-8 %	Aumento de 3 kg	Náuseas/3 meses	No varía	20 € al mes
14	A	1/año	>8 %	Aumento de 3 kg	Náuseas/3 meses	Disminuye	20 € al mes
	B	Ninguna durante el tratamiento	<6 %	Aumento de 3 kg	Sin náuseas	Disminuye	0 € al mes
15	A	1/semana	7-8 %	No varía	Náuseas/3 meses	Disminuye	0 € al mes
	B	1/semana	<6 %	No varía	Sin náuseas	No varía	50 € al mes
16	A	Ninguna durante el tratamiento	7-8 %	Pérdida de 6 kg	Sin náuseas	No varía	20 € al mes
	B	1/año	>8 %	No varía	Náuseas/3 meses	No varía	0 € al mes

HbA1c: hemoglobina glicosilada

Cada uno de los escenarios resultantes fue revisado en busca de alternativas dominadas. Dentro de los escenarios de los atributos de conveniencia se identificaron 2 alternativas posiblemente dominadas (Escenario 11, Tratamiento B y Escenario 13, Tratamiento B); mientras que en los escenarios clínicos se evidenció otra alternativa posiblemente dominada (Escenario 13, Tratamiento B).

Para llevar a cabo la recolección de datos, fue necesario la elaboración de un cuestionario donde, además de los datos sociodemográficos y de la enfermedad se incluyera el EED, donde se compararan dos escenarios que incluían diferentes características de los tratamientos para la DM2.

2.2. Elaboración del cuestionario utilizado en el estudio

Se elaboraron dos cuestionarios, uno para pacientes y otro para médicos. Ambos cuestionarios incluyeron, adicionalmente al EED, una serie de variables sociodemográficas y clínicas que permitieron describir la muestra de pacientes y de médicos utilizada en el estudio.

2.2.1. Variables incluidas en el cuestionario de pacientes

- Edad.
- Género: femenino, masculino.
- Nivel educativo: educación primaria, secundaria, universitaria (pregrado), tercer ciclo (master, doctorado, etc.), otros.
- Situación laboral y ocupación: empleado a tiempo completo, empleado a tiempo parcial, media de horas trabajadas por semana, autónomo, empleado pero en baja laboral temporal debido a DM2 desde (DD/MM/AAAA), baja laboral permanente debido a DM2 desde (DD/MM/AAAA), estudiante, desempleado, jubilado desde (DD/MM/AAAA), jubilación anticipada debido a DM2, jubilación anticipada por otra causa diferente a la DM2, trabajo doméstico.
- Estado civil: casado/pareja de hecho, divorciado/separado, soltero, viudo.
- Vivienda actual: hogar de los padres, hogar de otro familiar, hogar propio, residencia de personas mayores, centro de larga estancia para personas mayores, otros.
- Ingresos: menos de 12.000€, entre 12.000€ y 20.000€, entre 20.000€ y 30.000€, entre 30.000€ y 50.000€, más de 50.000€.
- Hábitos de consumo de tabaco y alcohol.

- Peso
- Talla
- Fecha de diagnóstico de DM2 (DD/MM/AAAA)
- Tratamiento farmacológico para DM2 (si/no).
- Uso de insulina (si/no): tipo de insulina (acción rápida, premezclada, acción prolongada).
- Modo de administración del tratamiento para DM2: comprimidos, inyectables.
- Cambios de peso durante el tratamiento (si/no).
- Frecuencia de controles de glucosa que se realizaban al día
- Frecuencia de hipoglucemias
- Valor de HbA1c
- Episodios de insuficiencia cardiaca según la clasificación funcional de la *New Yorker Heart Association* (NYHA).
- Complicaciones asociadas a la diabetes: ninguna, oculares, renales, cardiacas, impotencia, neurológicas (entumecimiento, dolor manos y pies), otros.
- EED

2.2.2. Variables incluidas en el cuestionario de médicos

- Edad
- Sexo
- Lugar de trabajo
- Tiempo de experiencia profesional
- EED

Considerando la longitud del cuestionario final para cada una de las poblaciones participantes y que los sujetos pueden presentar fatiga luego de responder 17 escenarios⁴⁵, se siguió la práctica estándar de distribuir los 16 escenarios de cada uno

de los grupos de atributos aleatoriamente entre cuatro versiones de cuestionarios. Cada versión del cuestionario contenía 4 escenarios de los atributos de conveniencia y 4 escenarios de los clínicos. A los participantes se les asignó aleatoriamente una versión del cuestionario.

Las cuatro versiones del cuestionario de pacientes incluyeron tres secciones: variables clínicas, incluyendo el tratamiento antidiabético actual, para ser respondido por el médico, variables sociodemográficas y clínicas a ser respondidas por el paciente y el EED para cada grupo de atributos. Las cuatro versiones del cuestionario de médicos incluyeron las variables sociodemográficas y el EED para cada grupo de atributos. Ningún cuestionario incluyó información específica sobre algún tratamiento para la diabetes. La Figura 1 y Figura 2 presentan ejemplos de los escenarios presentados a los participantes.

Figura 1. Ejemplo de escenario de atributos de conveniencia presentado a los participantes

	Tratamiento A	Tratamiento B
Modo de administración del medicamento	Medicamento oral hasta 3 veces al día con las comidas	Inyección 1 vez al día con la comida
Control regular de azúcar en sangre	3 veces a la semana	1 vez al día
Pago adicional en comparación con el tratamiento actual	100 € al mes	50 € al mes

¿Qué tratamiento prefiere?

- Prefiero el A
- Posiblemente prefiero el A
- Posiblemente prefiero el B
- Prefiero el B

Figura 2. Ejemplo de escenario de atributos clínicos presentado a los participantes

	Tratamiento A	Tratamiento B
Número de hipoglucemias	Ninguna durante el tratamiento	1 vez al año
Valor de HbA1c en sangre	>8 %	<6 %
Variación del Peso en 6 meses	No varía	Pérdida de 6 kg
Náuseas	Sin náuseas	Náuseas durante 3 meses
Riesgo de sufrir problemas del corazón, cerebro, riñones o circulatorio (riesgo cardiovascular)	Disminuye	Disminuye
Pago adicional en comparación con el tratamiento actual	50 € al mes	20 € al mes

¿Qué tratamiento prefiere?

- Prefiero el A
 Posiblemente prefiero el A
 Posiblemente prefiero el B
 Prefiero el B

3. Tamaño de la muestra y procedimiento de recogida de datos

Tomando en consideración el número de habitantes mayores de 18 años tanto en España como en Portugal (entre 20 y 79 años)^{46,47} así como la prevalencia de la DM2, que en España es de 12,5%² y en Portugal del 7,2%⁴ y el número de médicos implicados en el tratamiento de la DM2 (médicos de atención primaria en Portugal y médicos de atención primaria y endocrinólogos en España) que laboran en el sistema nacional de salud español⁴⁸ y portugués⁴⁹ (Tabla 8), se calculó el tamaño de la muestra:

Tabla 8. Variables utilizadas para el cálculo del tamaño de la muestra

Variable	España	Portugal	Total
Población adulta (20 -79 años)	34.581.569	11.455.339	46.036.908
Pacientes con DM2	4.322.696	824.784	5.147.481
Médicos	29.554	6.288	35.842

DM2: diabetes mellitus tipo 2

Se aplicó el criterio de máxima variabilidad para realizar la estimación del tamaño de la muestra, utilizando un nivel de confianza del 95 % y una precisión del 7 % para el grupo de médicos y del 6 % para el grupo de pacientes con el propósito de obtener un mayor número de pacientes que de médicos, utilizando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \cdot Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}{e^2 \cdot (N - 1) + Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}$$

Donde:

N es el tamaño de la muestra

Z es el 95% de la distribución normal ($Z=1,96$)

$p = q = 0,5$

e es el error de precisión (7% para médicos y 6% para pacientes)

Como resultado, la muestra estimada incluyó un total de 195 médicos y 267 pacientes.

Si bien recientemente se ha publicado una guía práctica para el cálculo del tamaño de la muestra para EED⁵⁰, este mismo documento señala que en estudios con un diseño de EED, muestras mayores de 100 participantes son capaces de producir datos robustos sobre preferencias.

La muestra de pacientes y médicos fue distribuida proporcionalmente según el número de pacientes y médicos en cada país. Considerando un 20% de pérdida de datos, el tamaño final de la muestra alcanzó un total de 236 médicos y 324 pacientes (Tabla 9).

Tabla 9. Tamaño de muestra estimado por país

Tamaño de la muestra	España	Portugal	Total
Pacientes con DM2	224	43	267
Pacientes con DM2 + datos perdidos	273	51	324
Médicos	112	35	195
Médicos + datos perdidos	194	42	236

DM2: diabetes mellitus tipo 2

3.1. Reclutamiento de pacientes

Para el reclutamiento de pacientes se identificaron 11 centros sanitarios (centros de atención primaria u hospitales en España y en unidades de salud familiar o centros de atención primaria en Portugal), pertenecientes a los sistemas públicos de salud de diferentes regiones en España y Portugal. En España participaron 8 centros y en Portugal 3, los mismos se describen a continuación en la Tabla 10.

Tabla 10. Centros sanitarios que participaron en el estudio

España	Portugal
Hospital Universitario Dr. Peset (Valencia)	USF Porta do sol
Hospital Clínic (Barcelona)	USF Serra do Lousa
Hospital Universitario Virgen de la Macarena (Andalucía)	USF Sao Domingos
Hospital de Navarra (Navarra)	
Hospital Nuestra Señora de la Candelaria (Canarias)	
Hospital de Montecelo (Galicia)	
Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Madrid)	
Centro de Salud Salvador Pau (Valencia)	

Médicos endocrinólogos o de atención primaria que trabajasen en cada uno de los centros identificados fueron invitados para formar parte del estudio como investigadores. Cada uno de ellos debió reclutar a un mínimo de 17 pacientes en Portugal y 39 en España.

Pacientes ambulatorios diagnosticados con DM2, atendidos en la consulta de cada uno de los investigadores, fueron identificados e invitados a participar en el estudio por los médicos, considerando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

3.1.1. Criterios de inclusión

- Mayor de 18 años.
- Estar diagnosticado con DM2 por al menos 5 años al momento de la inclusión en el estudio.
- Estar siendo tratado con medicamentos para la DM2 por al menos un año al momento de la inclusión al estudio.
- Aceptar participar en el estudio de manera voluntaria.
- Brindar el consentimiento firmado por escrito para participar en el estudio.

3.1.2. Criterios de exclusión

- Contar con un diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, MODY, LADA o diabetes secundaria.
- Requerir de la traducción de cualquiera de las herramientas de investigación utilizadas en el estudio.

- Incapacidad para participar en el estudio por cualquier razón clínica, física, intelectual o emocional, de acuerdo con el criterio clínico del médico.
- No comprender o no poder llevar a cabo las tareas requeridas en el estudio.
- Ser sujeto de cualquier ensayo clínico al momento de la inclusión.

Los pacientes fueron reclutados consecutivamente haciendo uso de un enfoque no probabilístico e intencional durante las visitas médicas de rutina. Los médicos le ofrecían participar en el estudio a todos aquellos pacientes que visitaban su consulta y cumplieren con los criterios de selección hasta completar el número de muestra asignado para el centro. Al tratarse de un diseño transversal, una única visita médica fue necesaria para cada paciente, por lo que se consideró necesario un periodo de tres semanas para completar la muestra de cada médico participante. Una vez concluido el periodo de reclutamiento inicial, se documentó el número de sujetos incluidos. En caso de que hicieran falta participantes, se les solicitó a los médicos más activos que reclutasen el número de sujetos faltante hasta alcanzar la muestra calculada, siguiendo la misma metodología de reclutamiento.

Una vez reclutados, los pacientes respondieron un cuestionario en papel, durante entrevistas personalizadas. Para garantizar que los pacientes entendiesen el ejercicio se incluyó una prueba de consistencia al inicio del EED. Esta prueba se componía de un test de dominancia, en donde una opción era claramente superior a la otra (Figura 3). Aquellos pacientes que fallasen la prueba fueron excluidos del análisis⁵¹.

Figura 3. Prueba de dominancia incluida en el cuestionario

	Tratamiento A	Tratamiento B
Modo de administración del medicamento	Inyecciones 2 veces al día con las comidas	Medicamento oral hasta 3 veces al día con las comidas
Control regular de azúcar en sangre	3 veces al día	No requiere control rutinario
Variación del peso en 6 meses	Aumento de 3 kg	Pérdida de 6 kg
Náuseas	Náusea durante 3 meses	Sin náuseas
Riesgo de sufrir problemas del corazón, cerebro, riñones o circulatorio (riesgo cardiovascular)	No varía	Disminuye
Pago adicional en comparación con el tratamiento actual	100 € al mes	0 € al mes

¿Qué tratamiento prefiere?

- Prefiero el A
- Posiblemente prefiero el A
- Posiblemente prefiero el B
- Prefiero el B

3.2. Reclutamiento de médicos

Los médicos involucrados en el tratamiento de pacientes con DM2 fueron reclutados en diversos centros hospitalarios o de atención primaria localizados en todo el territorio de ambos países, de acuerdo con los siguientes criterios:

3.2.1. Criterios de inclusión

- Desempeñar su práctica clínica habitual en cualquier centro perteneciente al Sistema Público de Salud de España o Portugal.
- Contar con, al menos, tres años de experiencia en el seguimiento de pacientes con DM2.
- Tratar habitualmente a pacientes con DM2.
- Dar su consentimiento por escrito para participar en este estudio.

3.2.2. Criterios de exclusión

- Requerir de la traducción de cualquiera de las herramientas de investigación utilizadas en este estudio.
- Ser incapaz de comprender o desarrollar las tareas solicitadas por el estudio por cualquier motivo.
- Ejercer su práctica clínica habitual exclusivamente en el ámbito de la sanidad privada.

Para el reclutamiento de los médicos, los investigadores del estudio proporcionaron los nombres de colegas de su centro sanitario o miembros de sus sociedades médicas. A los médicos identificados se les invitaba a participar por medio de un correo electrónico. Todos aquellos que aceptaron participar respondieron el cuestionario de forma electrónica. En el EED a los médicos se les preguntó cuál de los tratamientos hipotéticos preferían prescribir a sus pacientes considerando los niveles de atributos presentados en cada uno de los escenarios.

4. Análisis estadístico de los datos

Una vez se completó la recogida de datos se crearon dos bases de datos, una para cada grupo de participantes (médicos y pacientes) utilizando el software estadístico SPSSV19.0. Estas bases de datos incluyeron todas las variables recogidas en los cuestionarios utilizados para el estudio, de forma tal que reflejen la información otorgada por los participantes, para el análisis estadístico posterior. El diseño de las bases de datos mantuvo el mismo orden de las variables, tal como aparecía en los cuestionarios. Con el objetivo de facilitar el análisis de los datos, se crearon nuevas variables no especificadas en el cuestionario (Tabla 11).

Tabla 11. Variables creadas para el análisis estadístico de los datos

Cuestionario de pacientes
Edad (años)
Tiempo desde el diagnóstico (años)
Índice de masa corporal (IMC)
Importancia de no experimentar eventos hipoglucémicos (0 – 10)
Importancia de mantener niveles normales de HbA1c (0 – 10)
Importancia de no tener que medirse la glucosa sanguínea (0 – 10)
Importancia de no tener náuseas (0 – 10)
Importancia de disminuir el riesgo cardiovascular (0 – 10)
Cuestionario de médicos
Tiempo desde que practica su especialidad (años)

HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal

Para homogeneizar las posibles incidencias durante la captura de datos, se establecieron previamente, las acciones a tomar frente a las mismas (Tabla 12).

Tabla 12. Manejo de incidencias durante la captura de datos.

Cuestionario del paciente o profesional
Fechas incompletas: se capturarán de la siguiente manera Día y mes desconocido (--/--/2007): 01/07/2007 Día desconocido (--/08/2007): 15/08/2007
Peso y talla De no estar cumplimentado se considerarán datos perdidos
Cambio de peso Si se ha seleccionado más de una opción, se considerará la más elevada
Variables sociodemográficas Aquellas que no estén cumplimentadas se consideraran datos perdidos Si se ha seleccionado más de una opción, se considerará la más elevada
Tratamiento actual En caso que se utilice el nombre comercial, será reemplazado por el nombre de la sustancia activa
Variables clínicas Aquellas que no estén cumplimentadas se consideraran datos perdidos Si se ha seleccionado más de una opción, se considerará la más elevada
Escenarios de preferencias Si la primera pregunta es respondida como A, se considerará invalido el cuestionario Si una pregunta no es respondida se considerarán datos perdidos

Se aseguró que todos los participantes incluidos en la base de datos cumplieran con los criterios de selección, mediante la revisión de esta sección en el correspondiente cuestionario.

Los datos desconocidos o no disponibles se consideraron datos perdidos, siendo identificados en la base de datos mediante el código 00. Los datos ilegibles, dudosos o inconsistentes serán corregidos, contactando con los investigadores principales. Si la corrección de los mismos no fue posible, se consideraron datos perdidos.

Una vez se completó la captura de datos, la base de datos fue validada y revisada en busca de errores e inconsistencias antes de llevar a cabo el análisis descriptivo. Se revisó del 10 % de los datos en dos ocasiones distintas, con al menos 48 horas de diferencia, garantizando la confiabilidad de los datos.

Posteriormente, se utilizaron tablas de frecuencia para detectar anomalías en la introducción de cada variable y para la detección de instancias repetidas o incongruentes.

Una vez se validó la base de datos, garantizando que los datos estaban correctos, se procedió al cierre de las bases de datos, para su posterior análisis estadístico.

Las variables sociodemográficas fueron analizadas de la siguiente manera:

- Para la descripción de las variables cualitativas, se estimó la prevalencia para cada categoría. Estas frecuencias fueron calculadas de forma independiente para cada grupo de participantes (pacientes y médicos) y para cada país. Adicionalmente, se utilizó la prueba del Chi cuadrado para el análisis de la homogeneidad de la distribución de las muestras.

- En relación con las variables cuantitativas, se calcularon medidas de tendencia central y dispersión: media, mediana, moda, desviación estándar y percentiles para cada grupo de participantes en cada país.
- Para el análisis de las diferencias significativas entre las variables de cada grupo se utilizaron pruebas apropiadas para cada caso: prueba t, ANOVA y pruebas no paramétricas (Mann-Whitney o Kruskal-Wallis).
- Cuando se observaron diferencias significativas, se llevaron a cabo comparaciones en pares para identificar grupos diferentes, mediante la corrección de Bonferroni o Mann-Whitney.

Para el análisis de los datos del EED, se utilizó el modelo *Conditional Logit*, el cual está disponible a través del paquete estadístico mlogit del software R⁵². Este modelo se recomienda cuando los atributos que están incluidos en los tratamientos hipotéticos son las únicas variables que se están evaluando.

El modelo *Conditional Logit* es un modelo de regresión matemática diseñado para estimar el valor de utilidad parcial (β) de un nivel del atributo (característica) que contribuye al valor de utilidad de cada tratamiento hipotético presentado en el EED. El valor de utilidad corresponde con el valor que el individuo le asigna a un producto según la combinación de sus atributos, siendo el valor máximo para una opción del par presentado. A partir de este valor de utilidad la probabilidad de que se escoja un escenario específico es calculada.

La probabilidad de escoger una alternativa j de n_i en cada par de escenarios puede definirse de la siguiente forma:

$$P(j) = \frac{\exp(X'_{ij}\beta)}{\sum_{k \in c_i} \exp(x'_{ik}\beta)}$$

Donde $n_i = 2$, son las posibles opciones en cada par de escenario, C_i

A mayor valor de utilidad mayor la probabilidad de que un tratamiento sea seleccionado cumpliendo la ley de que la suma de todas las probabilidades debe dar uno⁵³.

Los atributos que caracterizan los tratamientos para la DM2 fueron codificados como variables cualitativas, nombradas como variables con diferentes categorías "dummy", definidas por los niveles que fueron incluidos. Dado que los individuos típicamente muestran una relativa indiferencia hacia las ganancias y pérdidas distantes en comparación con las más inmediatas^{54,55} y debido a que en la práctica clínica habitual se recomienda poner metas seis meses en lo que se refiere a la pérdida de peso⁵⁶, el análisis estadístico de los atributos eventos hipoglucémicos y peso fueron realizados utilizando los atributos tal como fueron preguntados (variables categóricas), disminuyendo el sesgo.

No obstante, se realizó una transformación lineal (transformación de ciertos valores a números) de los atributos monitorización de glucosa sanguínea (al mes), valor de HbA1c y pago adicional mensual. Estos valores fueron testados utilizando pruebas de probabilidad.

Dado que la importancia de los diferentes atributos (utilidad parcial) no puede compararse directamente utilizando los parámetros estimados dado la probabilidad de confundir las diferentes escalas de probabilidad, el impacto relativo de los atributos es usualmente examinado mediante la conversión de estas estimaciones en una escala común. En este caso se utilizó la DAP mediante el cálculo de la tasa marginal de sustitución⁵⁷. La DAP para cada nivel de atributo fue obtenida del cociente entre el valor de utilidad β de cada nivel de atributo y el valor de utilidad del atributo pago³³.

Aunque los cálculos de la DAP son los mismos para las variables cualitativas y cuantitativas, algunos matices deben ser considerados:

- Variables cuantitativas: cuando un atributo es expresado como una variable cuantitativa (p.e. HbA1c), la DAP es obtenida directamente del valor de utilidad del atributo en cuestión y del atributo pago. El resultado es interpretado como el coste que el participante está dispuesto a pagar por aumentar el atributo en una unidad (p.e. La DAP por aumentar el valor de HbA1c un 1 %).
- Variables cualitativas: cuando un atributo es expresado como una variable cualitativa (p.e. modo de administración), la DAP se obtiene del cociente entre la diferencia de valores de utilidad entre las categorías que se comparan y el valor de utilidad del atributo pago. Esta DAP se interpreta como el coste que el participante está dispuesto a pagar por cambiar el atributo que se está evaluando (p.e. la DAP por recibir un tratamiento oral en vez de inyecciones en relación con las comidas).

Debido a que la DAP se ha calculado como un cociente entre dos variables, los intervalos de confianza no pueden derivarse directamente de los parámetros estimados por el modelo *Conditional Logit*. Por lo tanto, se utilizó la metodología del *bootstrapping* de KriskyRoob⁵⁸. El propósito de esta técnica es el simular un gran número de muestras con reemplazo (10.000 simulaciones) del mismo tamaño que la muestra original utilizada en el estudio. Esta metodología asume que los datos son una muestra aleatoria de toda la población. Simula lo que ocurriría si muestras repetidas de toda la población fueran obtenidas utilizando muestras repetidas de los datos reales disponibles. La investigación empírica sugiere que los mejores resultados son obtenidos cuando las muestras repetidas son del mismo tamaño que la muestra original y cuando la repetición se realiza con reemplazo.

Para identificar los factores que pudiesen explicar las preferencias de los pacientes y médicos, se utilizó un modelo *logit multinomial*, donde las preferencias eran las variables dependientes y las variables clínicas y sociodemográficas las explicativas⁵².

El análisis de las posibles diferencias entre médicos y pacientes respecto a las preferencias por los atributos se realizó mediante la prueba Z. Esta prueba es utilizada para la comparación de coeficientes de regresiones cuando los mismos han sido estimados por un método de máxima verosimilitud, como es el caso del modelo *Conditional Logit*^{59,60,61}.

5. Consideraciones éticas

En el desarrollo del estudio se siguieron los principios de la Declaración de Helsinki⁶². El estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo y con los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) que aseguran el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), y de acuerdo a los principios de la Guía Tripartita Armonizada de Buena Práctica Clínica (*International Conference on Harmonisation, ICH, 1996*)⁶³.

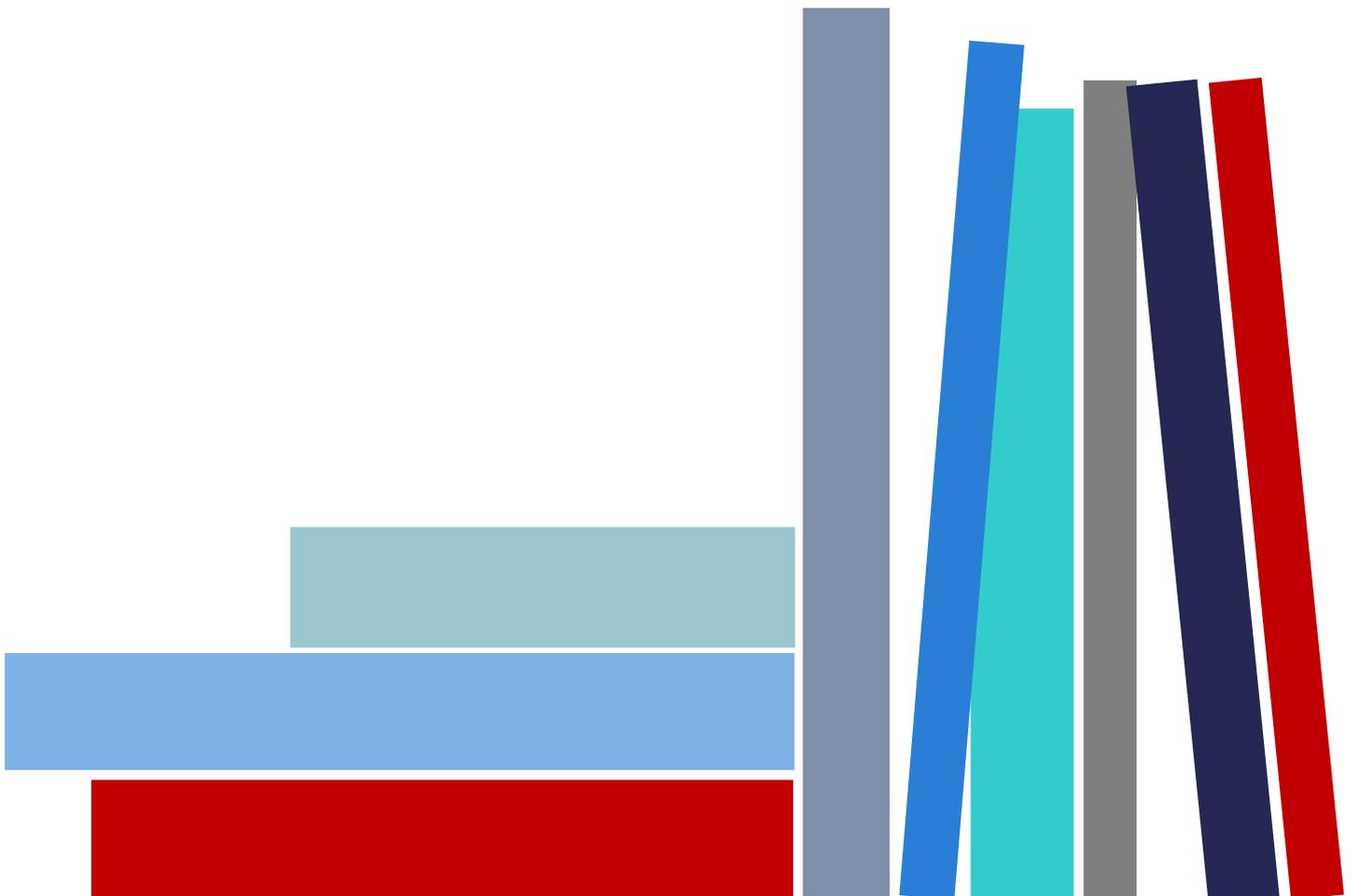
En todo momento se respetó la normativa local española y portuguesa para el desarrollo de estudios observacionales. El protocolo del estudio, en España, fue remitido a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para su clasificación. Este estudio fue clasificado como un estudio post autorización observacional de otros diseños. Posteriormente, y en cumplimiento de la normativa legal y ética local (orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre⁶⁴), el protocolo del estudio fue presentado al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Dr. Peset en Valencia. Este comité aprobó el protocolo sin solicitar medidas correctoras mayores. Adicionalmente, en cada uno de los centros participantes el protocolo del estudio fue aprobado por los CEICs locales. En Portugal,

el protocolo del estudio se presentó a la *Comissão Nacional de Protecção de Dados* (CNPD), autoridades regionales de salud y gerencias de los centros de salud participantes.

Toda la información fue debidamente protegida mediante acceso restringido y los datos fueron encriptados y disociados de manera que su origen fuese únicamente conocido por los investigadores, de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales 15/1999⁶⁵.

Resultados

1. Resultados de pacientes
2. Resultados de médicos
3. Comparación entre las preferencias de pacientes y médicos



1. Resultados de pacientes

Se reclutaron 355 pacientes quienes cumplieron con los criterios de selección. De estos, 25 fueron excluidos del estudio debido a que fallaron la prueba de dominancia incluida al inicio del EED. Finalmente, 330 pacientes participaron en el estudio. No obstante, en algunos casos se observa que la suma de los pacientes describimos en las variables sociodemográficas no representa la totalidad de los datos descritos, debido a la pérdida de datos de pacientes que no respondieron el cuestionario completamente.

El 84 % de la muestra participante eran españoles, con una distribución similar por sexo en ambos países (Figura 4).

Figura 4. Distribución de la muestra de pacientes por país y sexo



La edad media (Desviación Estándar – DE) de la muestra fue de 62,4 (10,3) años, sin diferencias importantes entre ambos países (Tabla 13).

Tabla 13. Distribución de la muestra de pacientes por país y edad

Pacientes	Edad media	DE	n
España	62,29	10,24	276
Portugal	62,93	9,20	52
Total	62,39	10,07	328

DE: desviación estándar

El resto de variables sociodemográficas recabadas son descritas en la Tabla 14. Brevemente, la mayoría de los pacientes eran jubilados (38,50), estaban casados o viviendo en pareja (73,30 %), tenían estudios primarios (53,90 %), habitaban en sus propias residencias (91,50 %) y reportaron ingresos anuales menores a 12.000 €.

Tabla 14. Características sociodemográficas de la muestra de pacientes

Variable	España		Portugal		Total	
	n	%	n	%	n	%
Estado civil						
Soltero	23	8,30	1	1,90	24	7,30
Casado/ viviendo en pareja	201	72,30	41	78,80	242	73,30
Divorciado/separado	15	5,40	8	15,40	23	7,00
Viudo	38	13,70	2	3,80	40	12,10
Nivel de educación						
Primarios	146	52,50	32	61,50	178	53,90
Secundarios	74	26,60	12	23,10	86	26,10
Universitarios	41	14,70	5	9,60	46	13,90
Tercer ciclo	3	1,10	2	3,80	5	1,50
Otros	12	4,30	1	1,90	13	3,90
Lugar de residencia						
Casa de sus padres	6	2,20	0	0,00	6	1,80
Casa de otros parientes	13	4,70	2	3,80	15	4,50
Casa propia	252	90,60	50	96,20	302	91,50
Otros	6	2,20	0	0,00	6	1,80
Situación laboral						
Trabajo doméstico	47	16,90	6	11,50	53	16,10

Variable	España		Portugal		Total	
	n	%	n	%	n	%
Desempleado	19	6,80	5	9,60	24	7,30
Empleado a tiempo completo	56	20,10	9	17,30	65	19,70
Empleado a tiempo parcial	9	3,20	1	1,90	10	3,00
Autónomo	11	4,00	3	5,80	14	4,20
Empleado en baja laboral temporal debido a la DM2	1	0,40	0	0,00	1	0,30
Incapacidad laboral debido a la DM2	6	2,20	0	0,00	6	1,80
Jubilado	99	35,60	28	53,80	127	38,50
Jubilado anticipadamente debido a la DM2	29	10,40	0	0,00	29	8,80
Ingresos anuales	n	%	n	%	n	%
Menos de 12.000€	129	46,40	31	59,60	160	48,50
12.000€ - 20.000€	74	26,60	13	25,00	87	26,40
20.000€ - 30.000€	48	17,30	3	5,80	51	15,50
30.000€ - 50.000€	11	4,00	4	7,70	15	4,50
Más de 50.000€	2	0,70	1	1,90	3	0,90

DM2: diabetes mellitus tipo 2

La muestra de pacientes tenía una media (DE) de 13,98 (8,22) años desde que se le había diagnosticado la enfermedad y presentaba obesidad, siendo el valor medio (DE) del índice de masa corporal (IMC) de 32,5 (6,8) kg/m²(Tabla 15).

Tabla 15. Distribución de la muestra por tiempo desde el diagnóstico e índice de masa corporal

Variable	España		Portugal		Total	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Tiempo desde el diagnóstico de DM2	14,32	8,39	12,15	7,03	13,98	8,22
Peso	86,25	17,69	85,69	15,41	86,17	17,33
Talla	162,56	10,57	165,25	8,89	162,99	10,36
IMC	32,70	7,01	31,45	5,69	32,50	6,82

DM2: diabetes mellitus tipo 2; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal

Adicionalmente, más de la mitad de los pacientes reportaron complicaciones asociadas a la DM2, siendo las más comunes las cardiopatías, oftalmopatías y nefropatías, no obstante más del 68 % refirieron que no tenían limitaciones secundarias a la

enfermedad cardiovascular. La mayoría de los pacientes refirieron haber ganado peso desde el diagnóstico de la enfermedad, no consumir alcohol con regularidad y ser no fumadores (Tabla 16).

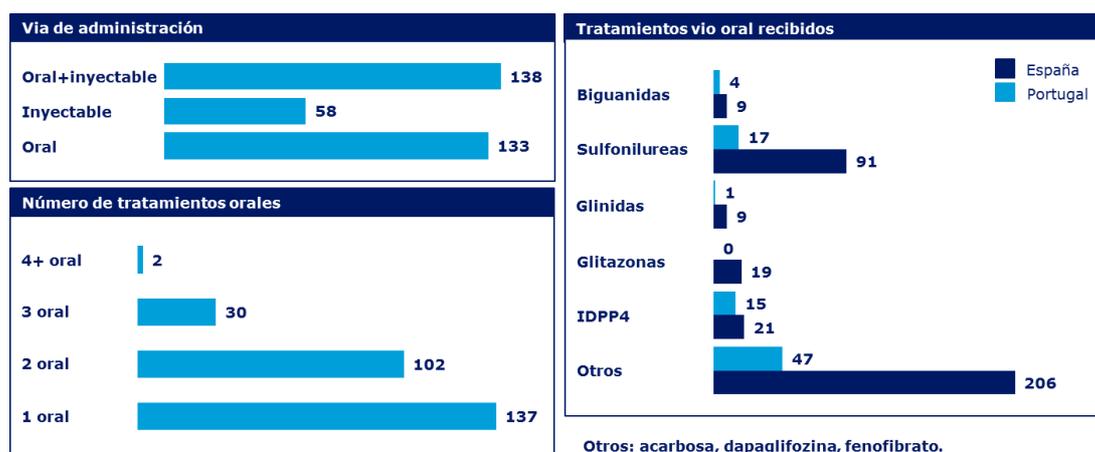
Tabla 16. Características clínicas de la muestra de pacientes

Variable	España		Portugal		Total	
	n	%	n	%	n	%
Cambio de peso desde el diagnóstico de DM2	n	%	n	%	n	%
Mantiene el mismo peso	46	16,50	15	28,80	61	18,50
Ha perdido peso	75	27,00	15	28,80	90	27,30
Ha ganado 0 -2 Kg	24	8,60	6	11,50	30	9,10
Ha ganado 2 -5 Kg	39	14,00	6	11,50	45	13,60
Ha ganado 5 -10 Kg	38	13,70	5	9,60	43	13,00
Ha ganado >10 Kg	54	19,40	5	9,60	59	17,90
Uso de alcohol	n	%	n	%	n	%
Si	41	14,70	16	30,80	57	17,30
Alto	0	0,00	1	1,90	1	0,02
Moderado	5	1,80	6	11,50	11	0,19
Bajo	32	11,50	9	17,30	41	0,72
No	236	84,90	36	69,20	272	82,40
Hábito tabáquico	n	%	n	%	n	%
Si	47	16,9	5	9,6	52	15,8
No	230	82,7	47	90,4	277	83,9
Complicaciones de la DM2	n	%	n	%	n	%
Ninguna	123	44,24	32	61,54	155	46,97
Oftalmopatías	69	24,82	6	11,54	75	22,73
Nefropatías	65	23,38	3	5,77	68	20,61
Cardiopatías	79	28,42	6	11,54	85	25,76
Impotencia masculina	19	6,83	3	5,77	22	6,67
Neuropatías	17	6,12	1	1,92	18	5,45
Otras	21	7,55	4	7,69	25	7,58
Limitaciones secundarias a cardiopatías	n	%	n	%	n	%
Ninguna	189	68,00	38	73,10	227	68,80
Ligera limitación, cómodo realizando poco esfuerzo	71	25,50	9	17,30	80	24,20
Marcada limitación, cómodo en reposo	12	4,30	0	0,00	12	3,60
Requiere reposo absoluto	1	0,40	0	0,00	1	0,30
Otro	1	0,40	5	9,60	6	1,80

DM2: diabetes mellitus tipo 2; Kg: kilogramos

La mayoría de los pacientes recibían tratamientos antidiabéticos por vía oral en combinación con subcutánea (SC), o únicamente vía oral. Entre aquellos que recibían tratamientos por vía oral únicamente, la mayoría recibía una única terapia. Tanto en España como en Portugal, los tratamientos vía oral prescritos con mayor frecuencia eran la acarbosa, dapaglifozin o fenofibrato (Figura 5).

Figura 5. Tratamientos antidiabéticos utilizados por la muestra



En España es donde más se prescribe insulina, siendo la más utilizada la insulina de acción prolongada administrada mediante agujas. Adicionalmente, liraglutida es el tratamiento inyectable diferente de insulina más utilizado (Figura 6).

Figura 6. Tratamientos antidiabéticos inyectables utilizados por la muestra



Los pacientes que participaron en el estudio reportaron mantener un control adecuado de la glucosa sanguínea (HbA1c < 8 %) (Tabla 17).

Tabla 17. Valores de HbA1c más recientes reportados por la muestra de pacientes

Valores de HbA1c	España		Portugal		Total	
	n	%	n	%	n	%
>9 %	46	16,50	3	5,80	49	14,80
8 – 9 %	42	15,10	6	11,50	48	14,50
7 – 8 %	104	37,40	25	48,10	129	39,10
< 6 %	42	15,10	9	17,30	51	15,50

HbA1c: hemoglobina glicosilada

Los datos de la muestra total de pacientes dejan ver una población que en su mayoría había experimentado al menos una hipoglucemia anual con su tratamiento. No obstante, si bien la mayoría de los pacientes españoles habían experimentado hipoglucemias con el tratamiento, en Portugal se observó lo contrario (Tabla 18).

Tabla 18. Frecuencia de hipoglucemias reportada por la muestra de pacientes

Frecuencia de hipoglucemias	España		Portugal		Total	
	n	%	n	%	n	%
1 hipoglucemia /semana	27	9,7	1	1,9	28	8,5
1/hipoglucemia/mes	62	22,3	6	11,5	68	20,6
1/hipoglucemia/año	90	32,4	8	15,4	98	29,7
Nunca ha tenido hipoglucemias	99	35,6	37	71,2	136	41,2

Por último, la mayoría de los pacientes reportaron realizarse al menos un control de la glucosa sanguínea tres veces por semana (Tabla 19).

Tabla 19. Frecuencia de controles de glucosa sanguínea reportados por la muestra de pacientes

Frecuencia de controles de glucosa sanguínea	España		Portugal		Total	
	n	%	n	%	n	%
3/día	46	16,50	3	5,80	49	14,80
1/día	42	15,10	6	11,50	48	14,50
3/semana	104	37,40	25	48,10	129	39,10
1/mes	42	15,10	9	17,30	51	15,50
Ninguno	35	12,60	9	17,30	44	13,30

El análisis de preferencias demostró que con excepción del nivel “un evento hipoglucémico al mes”, todos los niveles de los atributos fueron predictores significativos de la elección del paciente ($p < 0,05$). Evitar ganar 3 Kg en 6 meses fue el nivel de atributo más valorado por los pacientes, seguido de evitar un evento hipoglucémico al mes (Tabla 20).

Tabla 20. Preferencias de los pacientes por los atributos de los tratamientos

Atributos y niveles	β	IC95%	p-valor	
Administración: 2/día con comidas (referencia)	-	-	-	
Administración: Inyección 1/día con comida	1,0668	0,6722	1,4614	<0,001
Administración: Inyección 1/día no relacionado con comida	1,7417	1,2378	2,2457	<0,001
Administración: Hipoglucemiante oral hasta 3/día con comida	2,3210	1,9128	2,7292	<0,001
Monitorización de glucosa sanguínea mensual	-0,0141	-0,0184	-0,0098	<0,001
Pago adicional al mes	-0,0416	-0,0478	-0,0354	<0,001
Eventos hipoglucémicos: 1/semana (referencia)	-	-	-	-
Eventos hipoglucémicos: 1/año	-0,0622	-0,6633	0,5390	<0,001
Eventos hipoglucémicos: 1/mes	0,9227	0,4015	1,4439	0,8394
Eventos hipoglucémicos: ninguno	0,9976	0,5935	1,4017	<0,001
HbA1c (%)	-0,4695	-0,5958	-0,3431	<0,001
Peso: ganancia 3 Kg (referencia)	-	-	-	-
Peso: mantenerse igual	1,3176	1,0028	1,6324	<0,001
Peso: pérdida 3 Kg	2,1698	1,2180	3,1216	<0,001
Peso: pérdida 6 Kg	1,8155	1,3278	2,3032	<0,001

Atributos y niveles	β	IC95%		p-valor
Nausea leve por hasta 3 meses (referencia)	-	-	-	-
Nausea: ninguna	0,8265	0,4049	1,2481	<0,001
Riesgo cardiovascular: se mantiene igual (referencia)	-	-	-	-
Riesgo cardiovascular: disminuye	0,8318	0,3715	1,2920	<0,001
Pago adicional al mes	-0,0193	-0,0235	-0,0152	<0,001

β : coeficiente estimado; IC95%: intervalo de confianza del 95 %; HbA1c: hemoglobina glicosilada

El análisis de la DAP demostró que los pacientes estaban dispuestos a pagar 68,14€ por evitar ganar 3kg en 6 meses. En comparación con este valor, los pacientes estaban dispuestos a pagar hasta 54,80€ por evitar un evento hipoglucémico al mes. La disponibilidad a pagar por reducir el riesgo cardiovascular fue de 43,01€, por evitar las náuseas de 42,74€ y por evitar el aumento de la HbA1c en 1 % de 24,28€. En lo que respecta al modo de administración, los pacientes estaban dispuestos a pagar hasta 25,65€ por una inyección menos al día, mientras que por ganar flexibilidad a la hora de administrarse las inyecciones (no relacionadas con las comidas en vez de relacionadas con las comidas), los pacientes estaban dispuestos a pagar 16,23€ al mes. Los antidiabéticos orales fueron preferidos frente a las inyecciones bien relacionadas o no con las comidas. Por reducir la frecuencia de pruebas de monitorización de la glucosa (una prueba menos al día), los pacientes estaban dispuestos a pagar 10,19€ mensuales (Tabla 21).

Tabla 21. Disponibilidad a pagar de los pacientes por los atributos de los tratamientos antidiabéticos

Atributo	Unidad de cambio	DAP mensual (€)	IC95% (€)	
Eventos hipoglucémicos	Evitar 1/semana*	51,59	37,79	64,26
	Evitar 1/mes*	54,80	23,29	82,26
	Evitar 1/año	3,87	0,34	24,81
Peso	Evitar ganar 3 Kg/6 meses	68,14	54,55	85,08
	Reducir 6 Kg/6 meses**	25,75	8,18	48,00
	Reducir 3 Kg/6 meses**	44,07	7,07	84,80
Riesgo Cardiovascular	Disminuir el riesgo	43,01	20,46	62,83
Náuseas	Evitar náuseas	42,74	23,89	61,77
HbA1c	Evitar el aumento en 1 %	24,28	18,41	30,31
Modo de administración	Orales en vez de inyectados con comidas	30,16	25,33	34,86
	1 inyección menos al día	25,65	17,09	35,91
	Administración no relacionada con las comidas en vez de con comidas	16,23	9,84	22,59
	Orales en vez de inyectados no relacionado con comidas	13,93	7,63	20,55
Monitorización de glucosa sanguínea	1 test menos al día	10,19	7,18	13,91
	1 test menos al mes	0,34	0,24	0,46

*: Diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,8394$); **: Diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,3826$); DAP: disponibilidad a pagar; HbA1c: hemoglobina glicosilada

Potencialmente, los resultados en salud que son más beneficiosos deben ser preferidos sobre aquellos menos favorables, en circunstancias donde todo lo demás se mantiene constante. No obstante, en los resultados del estudio se observó un ligero desorden en la DAP de los pacientes por los niveles de los atributos frecuencia de hipoglucemias y peso. Los pacientes valoraban mejor evitar una hipoglucemia al mes que una por semana y perder 3 kg en seis meses que perder 6 kg en seis meses. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p>0,05$).

En el análisis de los factores condicionantes de las preferencias se observó que ni el sexo, tener más de 65 años, tener ingresos anuales mayores de 12,000€, la frecuencia de controles de glucosa que se realizaban al día, la frecuencia de hipoglucemias, el valor de HbA1c, ni la obesidad eran variables que influenciaban las preferencias de los pacientes ($p > 0,05$). No obstante, el tener más de 10 años desde el diagnóstico de la DM2 y el recibir tratamientos inyectables resultaron ser variables que condicionaban las preferencias de los pacientes por los atributos de conveniencia (Tabla 22).

Tabla 22. P-valor de los resultados obtenidos en el modelo *logit multinomial* sobre los factores condicionantes de las preferencias de pacientes

Características de los pacientes	Atributos de conveniencia (p-valor)	Atributos clínicos (p-valor)
Sexo	0,1706	0,2626
Edad > 65 años	0,2726	0,9263
Ingresos anuales > 12,000€	0,1898	0,6045
Realizarse 1 control de glucosa/ día	0,8984	0,9375
Realizarse 3 control de glucosa/ día	0,4034	0,2662
Realizarse 1 control de glucosa/ mes	0,1763	0,8459
No requiere realizarse control de glucosa	0,5483	0,1529
1 hipoglucemia/mes	0,3977	0,6653
1 hipoglucemia/año	0,8749	0,5689
Nunca ha tenido hipoglucemia	0,3856	0,8026
HbA1c 8-9 %	0,5366	0,8342
HbA1c 7-8 %	0,9104	0,7592
HbA1c < 6 %	0,4873	0,7888
No conoce su nivel de HbA1c	0,5150	0,8570
Obesidad	0,5173	0,1160
Más de 10 años desde el diagnóstico de la DM2	0,0281	0,7682
Recibe tratamiento inyectable	0,0394	0,7395

HbA1c: hemoglobina glicosilada; DM2; diabetes mellitus tipo 2

2. Resultados de médicos

De los 221 médicos que participaron en el estudio, la mayoría eran españoles (81 %). La distribución por sexo varió entre países, siendo la proporción de mujeres mayor en Portugal (76,7 %) que en España (59 %) (Figura 7).

Figura 7. Distribución de la muestra de médicos por país y sexo



La edad media (DE) de los médicos era de 41,9 (10,5) años, siendo relativamente más jóvenes en Portugal (Tabla 23).

Tabla 23. Distribución de la muestra por país, edad

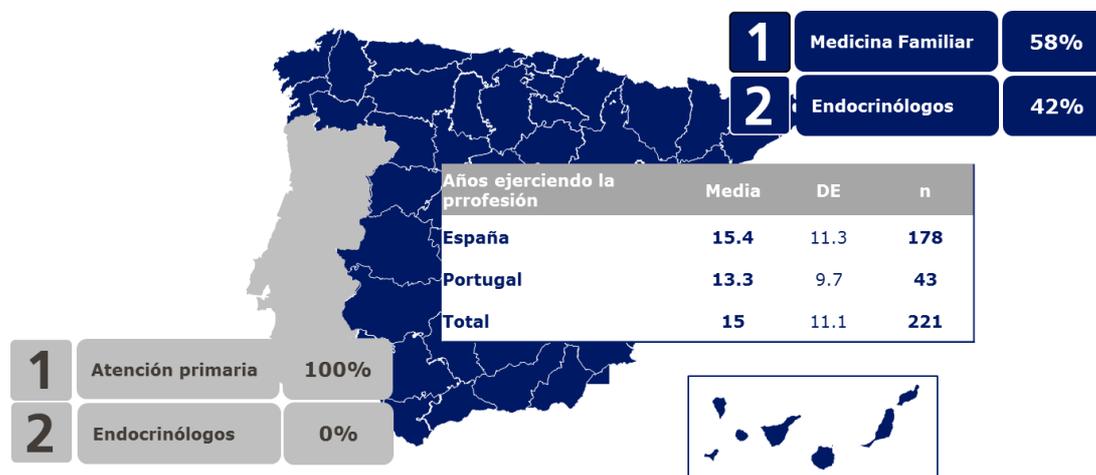
Médicos	Edad media	DE	n
España	42,5	10,6	178
Portugal	39,3	9,6	43
Total	41,9	10,5	221

DE: desviación estándar

Aunque en Portugal todos los médicos participantes eran de atención primaria con una media (DE) de 13,3 (9,7) años de ejercicio profesional, en España el 58 % de los

médicos eran especialistas en medicina familiar y el 42 % endocrinólogos, con una media (DE) de 15,4 (11,3) años ejerciendo su profesión (Figura 8).

Figura 8. Distribución de la muestra de médicos por país, especialidad y años ejerciendo profesión



Respecto a los niveles de los atributos de los tratamientos antidiabéticos, los resultados del análisis demostraron que exceptuando evitar un evento hipoglucémico al mes y reducción del peso en 3 kg en seis meses, todos los niveles fueron predictores significativos de las preferencias de los médicos ($p < 0,05$). Evitar un evento hipoglucémico a la semana fue el nivel de atributo más valorado seguido de evitar ganar 3 kg en seis meses y disminuir el riesgo cardiovascular (Tabla 24).

Tabla 24. Preferencias de los médicos por los atributos de los tratamientos

Atributos y niveles	β	IC95%		p-valor
Administración: 2/día con comidas (referencia)	-	-	-	-
Administración: Inyección 1/día con comida	1,8143	1,2933	2,3353	<0,001
Administración: Inyección 1/día no relacionado con comida	2,5146	1,7628	3,2665	<0,001
Administración: Hipoglucemiante oral hasta 3/día con comida	2,4662	1,9705	2,9620	<0,001
Monitorización de glucosa sanguínea mensual	-0,0346	-0,0411	-0,0282	<0,001
Pago adicional al mes	-0,0263	-0,0328	-0,0197	<0,001
Eventos hipoglucémicos: 1/semana (referencia)	-	-	-	-
Eventos hipoglucémicos: 1/año	2,6547	1,9268	3,3826	<0,001
Eventos hipoglucémicos: 1/mes	0,9641	-0,1329	2,0610	0,0850
Eventos hipoglucémicos: ninguno	1,8995	1,3409	2,4580	<0,001
HbA1c (%)	-0,8329	-1,0123	-0,6534	<0,001
Peso: ganancia 3 Kg (referencia)	-	-	-	-
Peso: mantenerse igual	1,1037	0,7358	1,4716	<0,001
Peso: pérdida 3 Kg	0,9808	-0,5174	2,4789	0,1995
Peso: pérdida 6 Kg	1,5389	1,0485	2,0293	<0,001
Náusea leve por hasta 3 meses (referencia)	-	-	-	-
Náusea: ninguna	0,9478	0,3506	1,5451	<0,001
Riesgo cardiovascular: se mantiene igual (referencia)	-	-	-	-
Riesgo cardiovascular: disminuye	1,0206	0,3865	1,6546	<0,001
Pago adicional al mes	-0,0066	-0,0122	-0,0010	<0,001

β : coeficiente estimado; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %; HbA1c: hemoglobina glicosilada

Los médicos estaban dispuestos a pagar 287,18€ por evitar un evento hipoglucémico a la semana. En comparación, por el atributo peso, los médicos estaban dispuestos a pagar 166,87€ por evitar ganar 3 kg en seis meses. La disponibilidad a pagar por mes por reducir el riesgo cardiovascular fue de 154,30€, por evitar náuseas de 143,30, y por evitar el aumento de la HbA1c en 1 % de 15,92€. Respecto al modo de administración, los médicos estaban dispuestos a pagar hasta 69,67€ por una inyección menos al día. Por ganar flexibilidad en el tiempo de inyectarse (inyecciones no relacionadas con la comida en vez de relacionadas con las comidas), los médicos estaban dispuestos a pagar 26,66€. Los antidiabéticos orales eran preferidos frente a los inyectables en relación con las comidas, aunque se consideraban comparable con los antidiabéticos inyectables no relacionados con las comidas. Los resultados demuestran que los médicos están dispuestos a pagar 39,55€ por reducir la frecuencia de las pruebas de monitorización de la glucosa sanguínea (una prueba menos al día) (Tabla 25).

Tabla 25. Disponibilidad a pagar de los médicos por los atributos de los tratamientos antidiabéticos

Atributo	Unidad de cambio	DAP mensual (€)	IC95% (€)	
Eventos hipoglucémicos	Evitar 1/semana	141,42	13,95	613,62
	Evitar 1/mes	287,18	160,31	1,387,21
	Evitar 1/año	114,18	35,29	409,49
Peso	Evitar ganar 3 Kg/6 meses	166,87	88,63	843,09
	Reducir 6 Kg/6 meses	65,80	9,34	411,52
	Reducir 3 Kg/6 meses	18,59	2,80	835,62
Riesgo Cardiovascular	Disminuir el riesgo	154,30	98,13	434,19
Náuseas	Evitar náuseas	143,30	73,39	543,62
HbA1c	Evitar el aumento en 1 %	125,92	73,30	622,75
Modo de administración	Orales en vez de inyectados con comidas	69,07	44,99	100,39
	1 inyección menos al día	26,66	11,79	45,89
	Administración no relacionada con las comidas en vez de con comidas	24,82	16,07	33,55
	Orales en vez de inyectados no relacionado con comidas	1,84	0,27	22,25
Monitorización de glucosa sanguínea	1 test menos al día	39,55	27,61	56,18
	1 test menos al mes	1,32	0,92	1,87

DAP: disponibilidad a pagar; HbA1c: hemoglobina glicosilada

El análisis de los factores condicionantes de las preferencias demostró que ninguno de las variables sociodemográficas estudiadas influyó las preferencias de los médicos por los tratamientos hipoglucemiantes (Tabla 26).

Tabla 26. P-valor de los resultados obtenidos en el modelo *logit multinomial* sobre los factores condicionantes de las preferencias de médicos

Características de los pacientes	Atributos de conveniencia (p-valor)	Atributos clínicos (p-valor)
Sexo	0,5614	0,0847
Especialidad médica	0,3180	0,3051
Más de 10 años ejerciendo la profesión	0,0717	0,7243
País	0,4044	0,1023

3. Comparación entre las preferencias de pacientes y médicos

Considerando los valores de utilidad obtenidos para los atributos de conveniencia y clínicos, los 16 escenarios evaluados tanto por los pacientes como los médicos fueron ordenados desde el más preferido hasta el menos preferido. Este análisis demostró que ambos, pacientes y médicos claramente preferían un tratamiento hipoglucemiante similar: un medicamento inyectable que sea administrado una vez al día sin relación con las comidas, que requiera monitorización de la glucosa sanguínea tres veces por semana, que mantenga un nivel de HbA1c entre 6 % y 7 %, que reduzca el peso en 6 Kg en 6 meses, que disminuya el riesgo cardiovascular, que no produzca náuseas y que se asocie únicamente con un episodio de hipoglucemia anual. Las Tabla 27 y Tabla 28 describen los escenarios en orden de preferencias para los pacientes y médicos.

Tabla 27. Escenarios de atributos de conveniencia preferidos por pacientes y médicos

Tratamiento preferido por pacientes	Modo de administración	Monitorización de glucosa sanguínea	Pago mensual adicional (€)	Tratamiento preferido por médicos
1	Inyección 1/día no relacionada con comida	3/semana	0	1
2	Antidiabéticos orales hasta 3/día	No requiere monitorización	20	2
3	Inyección 1/día con comida	No requiere monitorización	0	3
4	Antidiabéticos orales hasta 3/día	3/día	0	9
5	Inyección 1/día no relacionada con comida	1/día	20	5
6	Antidiabéticos orales hasta 3/día	1/día	50	6
7	Inyección 1/día no relacionada con comida	No requiere monitorización	50	4
8	Inyección 2/día con comida	1/día	0	11
9	Inyección 2/día con comida	3/semana	20	10
10	Inyección 1/día con comida	3/día	20	12
11	Inyección 1/día con comida	3/semana	50	7
12	Antidiabéticos orales hasta 3/día	3/semana	100	8
13	Inyección 2/día con comida	3/día	50	16
14	Inyección 1/día con comida	1/día	100	13
15	Inyección 1/día no relacionada con comidas	3/día	100	15
16	Inyección 2/día con comida	No requiere monitorización	100	14

Tabla 28. Escenarios de atributos clínicos preferidos por pacientes y médicos

Tratamiento preferido por pacientes	Hipoglucemias	HbA1c	Cambio de peso en 6 meses	Náuseas en 3 meses	Riesgo cardiovascular	Pago mensual adicional (€)	Tratamiento preferido por médicos
1	1/año	6-7%	Pérdida 6 kg	Ninguna	Disminuye	0	1
2	1/semana	<6%	Pérdida 3 kg	Ninguna	Disminuye	20	4
3	Ninguna	7-8%	Pérdida 6 kg	Ninguna	Igual	20	5
4	1/mes	<6%	Pérdida 6 kg	Leve	Disminuye	50	3
5	Ninguna	>8%	Igual	Ninguna	Disminuye	50	7
6	Ninguna	6-7%	Pérdida 3 kg	Leve	Disminuye	100	6
7	1/mes	>8%	Pérdida 3 kg	Ninguna	Igual	0	14
8	1/semana	7-8%	Igual	Leve	Disminuye	0	13
9	1/año	<6%	Igual	Ninguna	Igual	100	2
10	Ninguna	<6%	Ganancia 3 kg	Leve	Igual	0	8
11	1/mes	6-7%	Igual	Leve	Igual	20	10
12	1/año	7-8%	Pérdida 3 kg	Leve	Igual	50	9
13	1/año	>8%	Ganancia 3 kg	Leve	Disminuye	20	11
14	1/semana	6-7%	Ganancia 3 kg	Ninguna	Igual	50	15
15	1/mes	7-8%	Ganancia 3 kg	Ninguna	Disminuye	100	12
16	1/semana	>8%	Pérdida 6 kg	Leve	Igual	100	16

HbA1c: hemoglobina glicosilada

Adicionalmente, se evidenciaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en las preferencias de pacientes y médicos en lo que se refiere a los atributos modo de administración (inyecciones 1/día en relación con las comidas), monitorización de la glucosa sanguínea, eventos hipoglucémicos (uno al mes y ninguno), valor de la HbA1c y en el pago adicional al mes (Tabla 29).

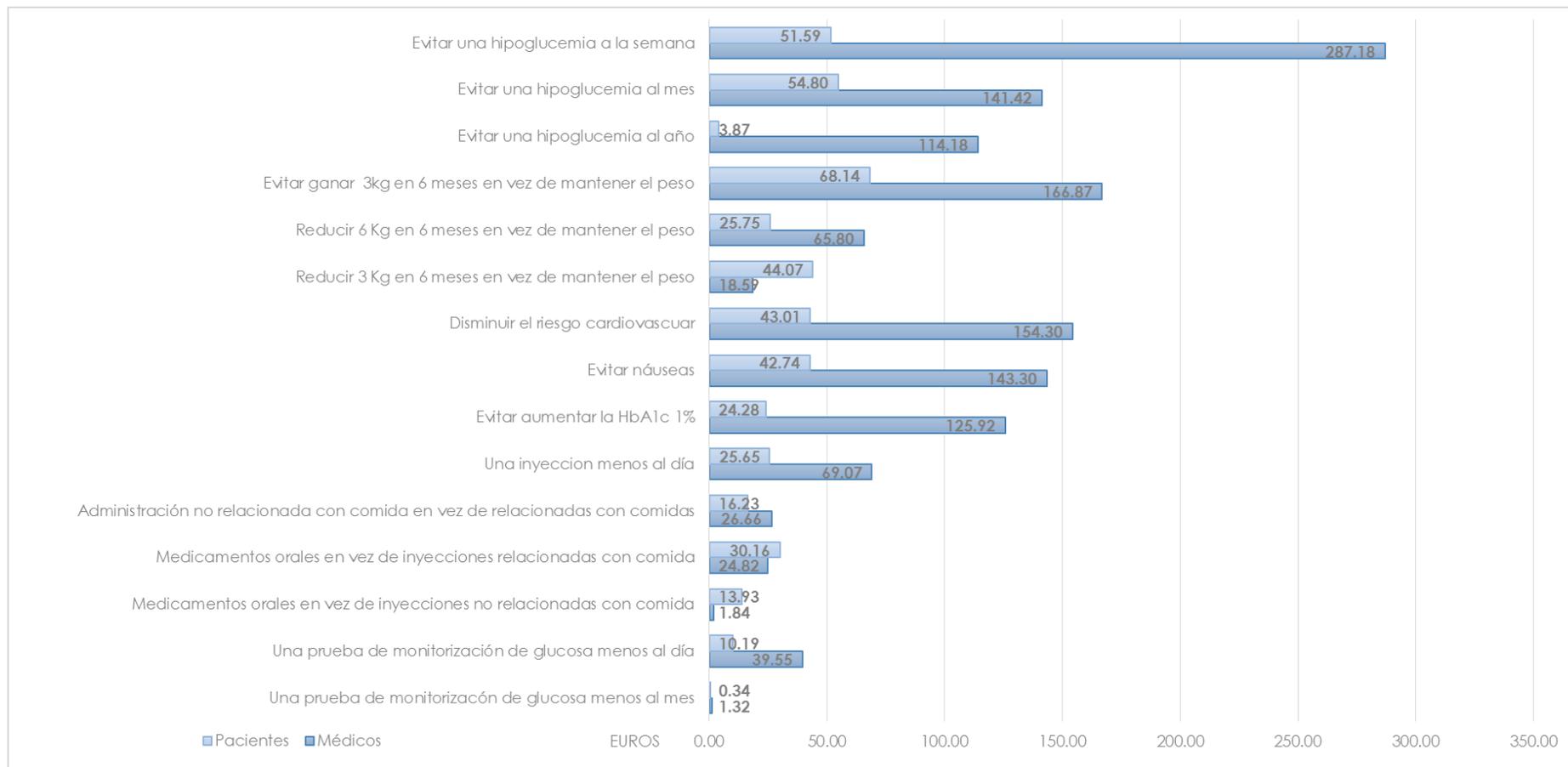
Tabla 29. Diferencias ente pacientes y médicos en las preferencias por los atributos de los tratamientos hipoglucemiantes

Atributos y niveles	β Pacientes	β Médicos	Diferencia (p-valor)
Administración: 2/día con comidas (referencia)			
Administración: Inyección 1/día con comida	1,0668	1,8143	0,0248
Administración: Inyección 1/día no relacionado con comida	1,7417	2,5146	0,0939
Administración: Hipoglucemiente oral hasta 3/día con comida	2,3210	2,4662	0,6707
Monitorización de glucosa sanguínea mensual			
	-0,0141	-0,0346	0,0000
Pago adicional al mes			
	-0,0416	-0,0263	0,0009
Eventos hipoglucémicos: 1/semana (referencia)			
Eventos hipoglucémicos: 1/año	-0,0622	2,6547	0,1077
Eventos hipoglucémicos: 1/mes	0,9227	0,9641	0,0002
Eventos hipoglucémicos: ninguno	0,9976	1,8995	0,0103
HbA1c (%)			
	-0,4695	-0,8329	0,0012
Peso: ganancia 3 Kg (referencia)			
Peso: mantenerse igual	1,3176	1,1037	0,3935
Peso: pérdida 3 Kg	2,1698	0,9808	0,1904
Peso: pérdida 6 Kg	1,8155	1,5389	0,4416
Nausea leve por hasta 3 meses (referencia)			
Nausea: ninguna	0,8265	0,9478	0,7578
Riesgo cardiovascular: se mantiene igual (referencia)			
Riesgo cardiovascular: disminuye	0,8318	1,0206	0,6496
Pago adicional al mes			
	-0,0193	-0,0066	0,0004

β : coeficiente estimado; HbA1c: hemoglobina glicosilada

Los médicos estaban dispuestos a pagar aproximadamente tres veces más que los pacientes por la mayoría de los atributos. Los pacientes valoraron más que los médicos el reducir 3 kg de peso en 6 meses y los atributos relacionados con el modo de administración, específicamente recibir medicamentos orales en vez de inyecciones bien en relación o no con la comida (Figura 9).

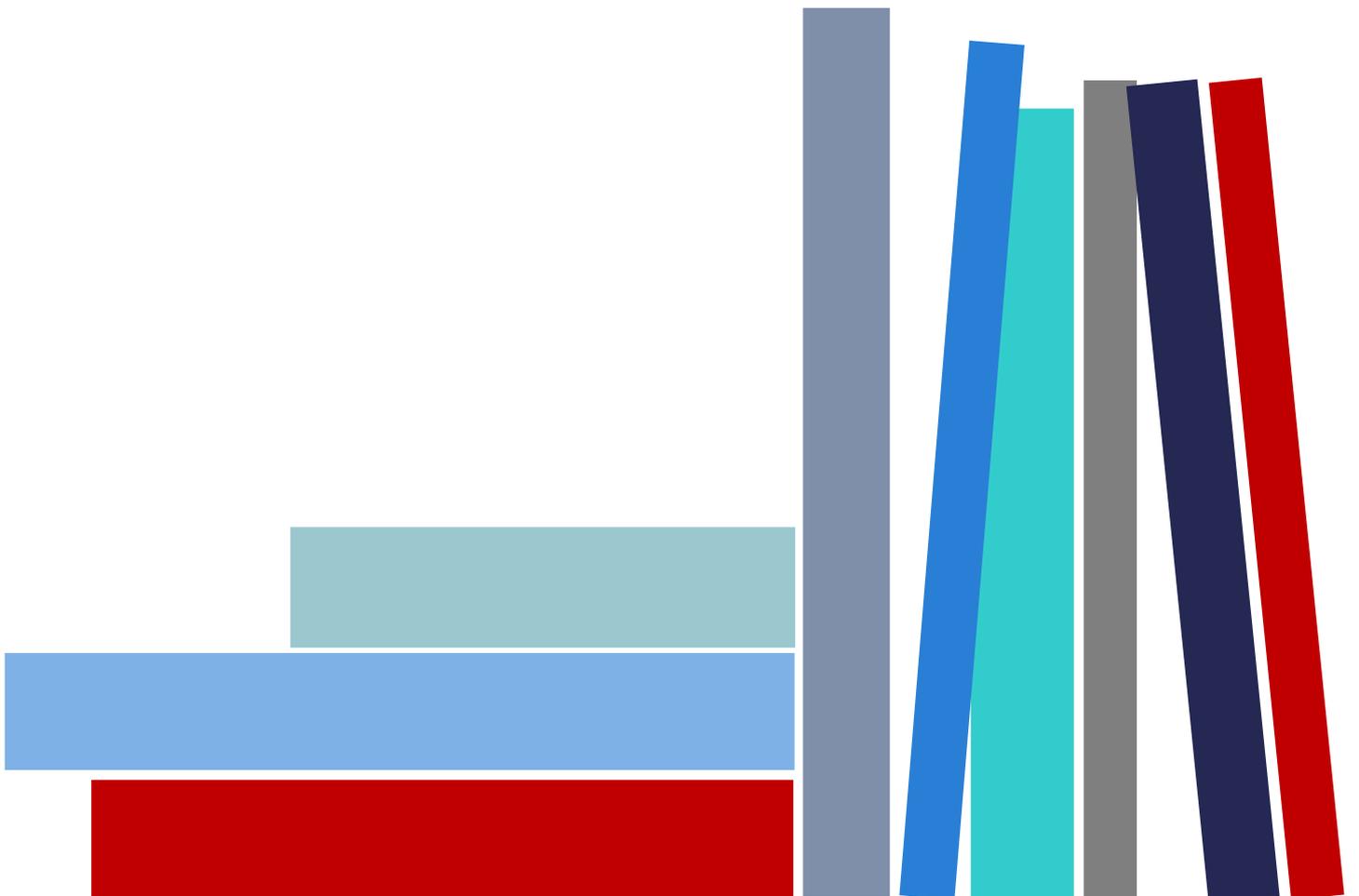
Figura 9. Disponibilidad a pagar de pacientes y médicos por los niveles y atributos de los tratamientos hipoglucemiantes



Discusión

1. Discusión

2. Limitaciones del estudio



1. Discusión

La medicina centrada en el paciente cada día toma más relevancia debido a su relación directa con la mejora de la atención sanitaria, la implicación de los pacientes, la satisfacción y la adherencia a los tratamientos¹⁴. Una de las claves para lograr una atención centrada en el paciente es el respeto por sus valores y preferencias. Dado que se reconoce una brecha entre las creencias del médico y las preferencias reales del paciente, es recomendable realizar estudios que permitan conocer estas últimas, facilitando la comunicación en la práctica clínica habitual⁶⁶.

EL EED, es el método más confiable para medir las preferencias de los sujetos por los atributos para los diversos tratamientos o intervenciones sanitarias²⁴ y su aplicación en el ámbito sanitario está incrementando cada día. Una revisión sistemática de la literatura recientemente publicada demuestra como desde de 1990 hasta 2000, únicamente habían 34 publicaciones donde se estudiase las preferencias de los pacientes utilizando EED. Esta cifra aumentó a 114 entre el 2001 y el 2008, mientras que del 2009 hasta 2012, 179 estudios han sido publicados⁶⁷. Este aumento progresivo del número de publicaciones denota como los resultados de EED cada día tienen más influencia en la toma de decisiones en un gran número de países.

En patologías crónicas como la DM2, donde la falta de adherencia ejerce un efecto importante en el alcanzar las metas de control de la glucemia¹¹, el realizar estudios de preferencias utilizando la metodología del EED cada vez es más relevante. Trece artículos sobre estudios de preferencias de pacientes con DM2 han sido publicados a la fecha. Los resultados de preferencias demuestran que el control de la glucosa sanguíneas, los efectos adversos de los tratamientos tales como las hipoglucemias,

náuseas, molestias gastrointestinales o cambios de peso, las complicaciones a largo plazo y la vía y forma de administración son los atributos de los tratamientos hipoglucemiantes más importantes desde el punto de vista de los pacientes⁶⁸.

En línea con estos hallazgos, uno de los resultados principales que se obtienen a partir de este estudio es que de los atributos y niveles presentados a los participantes, los pacientes españoles y portugueses valoran primordialmente evitar ganar 3 kg en seis meses, seguido de evitar hipoglucemias asociadas con el tratamiento.

Mohamed 2013⁴⁰ publicó un análisis de preferencias de los pacientes por los antidiabéticos orales en Alemania y Suecia, demostrando que la ganancia de peso era el atributo más valorado, seguido por el control de la glucosa. Porzsolt 2010¹⁵ demostró que para los pacientes y médicos alemanes, la pérdida de peso era igual de importante que el control de la glucosa sanguínea. Más aun, Jende 2012³⁸ confirmó que los pacientes otorgaban un gran valor a los tratamientos que mejoraban el control de la glucosa mientras evitaban el aumento del peso y requerían menos inyecciones. Estos hallazgos consistentes pudieran ser explicados por el hecho de que los pacientes son conscientes de las consecuencias de la obesidad sobre el control de la glucosa y sobre la asociación del sobrepeso con otras comorbilidades de la diabetes como el riesgo cardiovascular.

En lo que respecta al modo de administración, está claro que los pacientes prefieren recibir tratamientos orales en vez de medicamentos inyectables. Hauber 2013⁶⁹ demostró que los pacientes con DM2 estaban dispuestos a pagar por mejoras en la dosis, eficacia y seguridad de los tratamientos, siendo esta DAP dependiente de la terapia que los pacientes estaban recibiendo al momento del estudio. No obstante en el presente análisis, si bien los pacientes estaban dispuestos a pagar hasta 30,16€ por recibir antidiabéticos orales en vez de inyecciones en relación con las comidas, el

tratamiento hipotético preferido era aquel administrado mediante inyección, una vez al día no relacionado con las comidas, asociado a monitorización de la glucosa 3 veces por semana y sin coste adicional.

Una explicación para estos resultados es que los pacientes valoran los tratamientos orales tanto como las inyecciones no relacionadas con las comidas, dado que la flexibilidad en la dosis puede tener un impacto positivo sobre la CVRS de los pacientes, lo que potencialmente puede asociarse a una mejora en la adherencia y pudiese contribuir a mejorar los resultados de salud a largo plazo, tal como lo ha descrito Evans 2013⁷⁰.

En el presente estudio también se observó un desorden en los resultados de utilidades y DAP para los atributos frecuencia de hipoglucemias y peso, aunque estas diferencias no eran estadísticamente significativas. Poulos 2013¹⁶, Mohamed 2013⁴⁰ y Hauber 2013⁶⁹, entre otros, han descrito inconsistencias similares en sus publicaciones, indicando que los pacientes con DM2 frecuentemente no logran distinguir entre algunos de los niveles de los atributos presentados. Una posible explicación es que en el presente estudio los pacientes no hayan hecho distinción entre una hipoglucemia a la semana o una al mes dado que ambas son consideradas igualmente negativas. En cuanto al peso, puede que el paciente solo haya distinguido entre el perder y el ganar peso y no en el valor de la pérdida.

Otro hallazgo de importancia es que los médicos en España y Portugal valoraron el evitar un evento hipoglucémico a la semana, evitar ganar 3 kg en seis meses y disminuir el riesgo cardiovascular como más importantes que evitar el aumento de la HbA1c un 1 %. Las preferencias de los médicos por los tratamientos para la DM2 son raramente discutidos en la literatura, y mucho menos frecuente lo es la DAP por las características de dichos medicamentos. Únicamente dos publicaciones sobre este

tema han sido identificadas estando sus resultados en línea con los presentados anteriormente.

Porzsolt 2010¹⁵ examinó las preferencias relativas de los médicos y pacientes alemanes por los atributos de los tratamientos antidiabéticos, específicamente por el control de la glucosa, los efectos adversos, la conveniencia y el cambio de peso. Sus resultados demostraron que los médicos consideran el cambio de peso igualmente importante que el control de la glucosa sanguínea. Adicionalmente, Poulos 2013¹⁶ estudió las preferencias de los médicos por los efectos extra glucémicos de los tratamientos para la DM2 en los Estados Unidos y el Reino Unido. Sus resultados demostraron que el control de la glucosa, medido por la HbA1c, era el atributo más importante, seguido de la disminución del riesgo cardiovascular y el cambio de peso.

Los resultados descritos previamente no resultan sorprendentes dado que los programas de formación dirigidos a profesionales sanitarios han creado consciencia sobre el riesgo de la hipoglucemia y el peligro asociado al control estricto de la DM y su relación con el aumento de eventos cardiovasculares y de otros efectos negativos como la disminución de la CVRS del paciente, la mengua en la satisfacción con el tratamiento y ultimadamente, con el empeoramiento de la adherencia a los medicamentos⁷¹.

Adicionalmente, debido a que la enfermedad cardiovascular es la mayor causa de mortalidad en los pacientes con DM2 y a que la obesidad es un factor de riesgo para ambas patologías, es lógico observar que ambos atributos son muy valorados por los médicos⁷². La pérdida de peso es considerada un factor clave en el manejo de la DM2 debido a la reducción de la mortalidad asociada⁷³. Como resultado, los médicos consideran la ganancia de peso como un factor extremadamente negativo para la salud

de los pacientes diabéticos, lo que sugiere que evitar, al menos, un aumento de peso relativamente pequeño sea más importante que la reducción de peso⁷⁴.

Por último, tanto los pacientes como los médicos en España y Portugal están dispuestos a pagar por los beneficios asociados con un mejor tratamiento para la DM2, bien obteniendo beneficios adicionales o evitando eventos adversos, tal como lo describen Bogelund 2011³⁶ y Jendle 2010³⁷ en sus publicaciones sobre estudios similares, siendo los más importantes el evitar hipoglucemias y la ganancia de peso. Estos resultados concuerdan con la teoría de las perspectivas de Kahneman y Tversky que propone que en general las personas tienen una mayor aversión a las pérdidas que atracción a los beneficios⁷⁵.

Mühlbacher 2013¹⁷ señaló que en el caso de condiciones crónicas como lo es la DM2 y específicamente en estudios que han utilizado la metodología del EED, usualmente hay elevado nivel de acuerdo entre las respuestas de pacientes y médicos. No obstante, estas similitudes dependen del tipo de atributos que se estén evaluando. Los atributos que se enfocan en resultados en salud (HbA1c, hipoglucemias, etc.) son usualmente mejor valorados por los médicos, mientras que los pacientes le dan menos valor a aquellos atributos que pueden afectar su CVRS.

En concordancia con la idea anterior, en este estudio las diferencias entre las preferencias de los pacientes y los médicos solamente fueron significativas para los atributos HbA1c, frecuencia de hipoglucemias, inyecciones en relación con las comidas, frecuencia de monitorización de glucosa sanguínea y pago, siendo estos atributos menos valorados por los pacientes que por los médicos en todos los casos. Aunque en su estudio Porzsolt 2010¹⁵ no comparo, utilizando métodos estadísticos, los resultados de las preferencias de los pacientes y de los médicos, sus hallazgos son similares a los descritos anteriormente. Los médicos preferían los atributos

relacionados a la eficiencia mientras que los pacientes preferían aquellos asociados con la conveniencia y la mejora de la CVRS.

Respecto al atributo pago adicional, los médicos estaban dispuestos a pagar hasta tres veces más que los pacientes por la mayoría de los atributos con excepción de recibir antidiabéticos orales en vez de inyecciones. Estas diferencias también han sido descritas en otras publicaciones^{17,76} y pueden ser explicadas con base en las diferentes perspectivas que tienen los pacientes y los médicos. A los pacientes se les requirió que escogieran cuál de los tratamientos hipotéticos presentados preferían recibir, mientras que a los médicos se les preguntó cuál de los tratamientos preferían prescribir a sus pacientes. Adicionalmente, los médicos toman decisiones sobre los tratamientos guiados por la información científica disponible, siendo conscientes del valor real de las características de una medida terapéutica, lo cual puede ayudar a aumentar el valor de la DAP otorgada a los atributos presentados⁷⁷. Por otro lado, la situación económica actual tanto en España y Portugal, aunado al reembolso de los medicamentos para la DM2, puede asociarse a una menor DAP por parte de los pacientes.

2. Limitaciones del estudio

La utilización del EED y de los modelos *Conditional Logit* la metodología recomendada para evaluar las preferencias de los participantes por los atributos de los tratamientos para la DM2 y para calcular la DAP por cada uno de ellos^{33,43}. No obstante, la técnica del EED mide las preferencias declaradas y aunque estas pueden asemejarse a las opciones del consumidor real, siempre hay una brecha entre las preferencias declaradas y las reveladas^{24,33}. Por esta razón, se debe ser cauto, dada la probabilidad de que las respuestas de los participantes no sean similares a las preferencias que puedan tener en la vida real.

Adicionalmente, existe cierta incerteza asociada con la interpretación del ejercicio por los pacientes y sobre como esto puede afectar los resultados. Aunque la selección de los atributos y niveles de los tratamientos para la DM2 fue realizado siguiendo las recomendaciones del ISPOR, algunos de los atributos puede no asemejar las opciones de tratamiento disponibles en la actualidad y en algunos casos el escenario presentado puede ser menos favorable que el tratamiento que el pacientes recibe. No obstante, todos los participantes recibieron instrucciones claras antes de responder el cuestionario donde se les explicaba que los tratamientos presentados eran hipotéticos y que en ningún caso debían ser comparados con su tratamiento actual.

Otra limitación del estudio es que algunos de los IC95% de la DAP calculados pudieran considerarse amplios lo que puede denotar una heterogeneidad en las respuestas de los participantes. Este hallazgo puede deberse al uso del modelo *Logit Conditional*. Este modelo asume que la utilidad medida es igual para todas las respuestas dadas para cada uno de los escenarios y por lo tanto no reconoce relaciones sistemáticas no visibles en las preferencias de los participantes (heterogeneidad de preferencias)^{78,67}. No obstante, el modelo *Logit Conditional* tiene la habilidad de prever estimadores de utilidad eficientes⁵³.

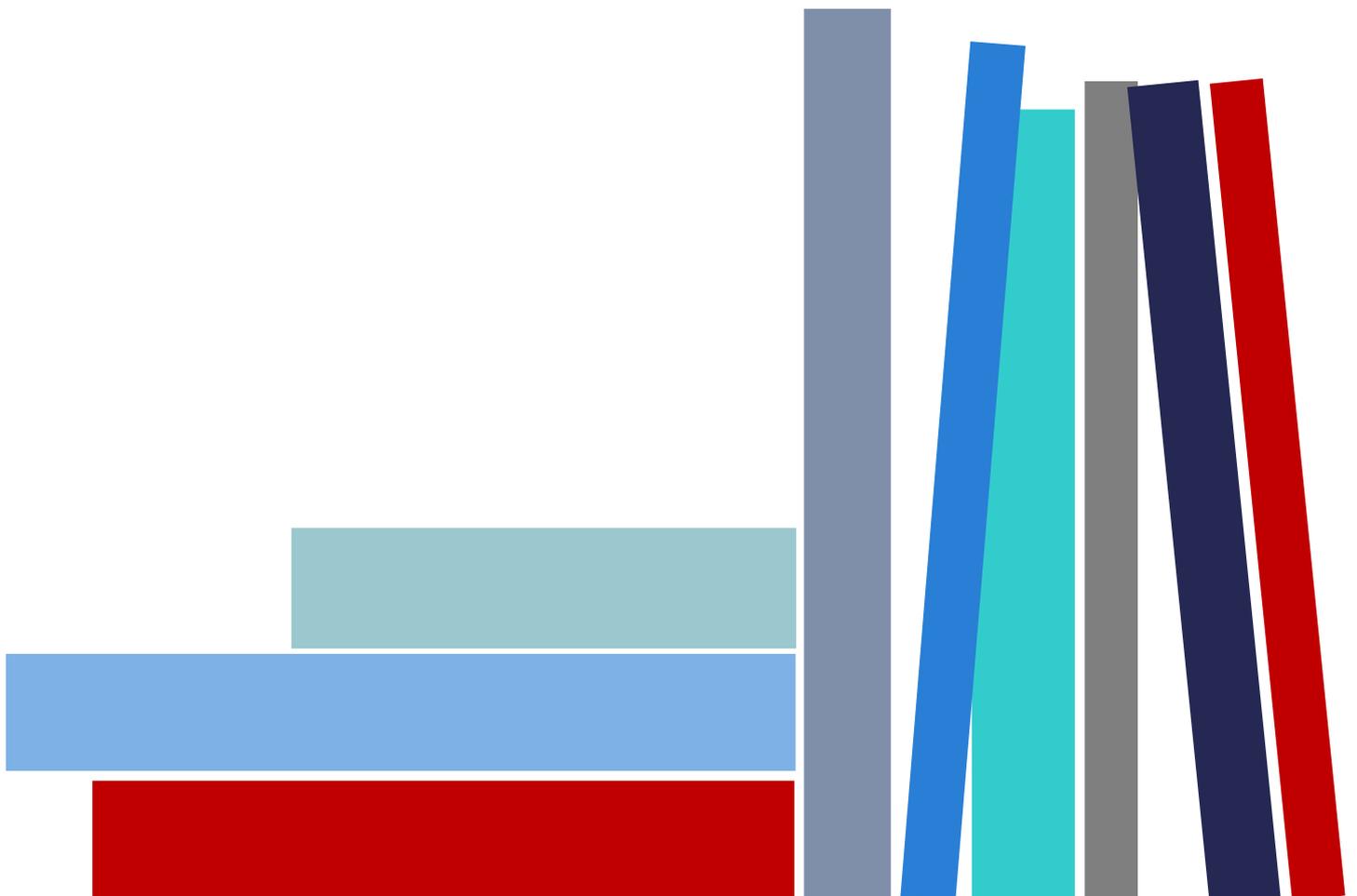
Finalmente, los resultados obtenidos a partir de este estudio deben ser interpretados en el contexto en el cual fueron obtenidos. Por ejemplo, el tiempo medio de evolución de la diabetes en los participantes del estudio era aproximadamente de 14 años, y en la mayoría de los casos utilizaban tratamientos inyectables. Estos datos pueden limitar la extrapolación de los resultados en poblaciones más jóvenes que no han iniciado terapia inyectable. Se requiere realizar estudios adicionales sobre las preferencias de pacientes por los atributos de los tratamientos para la DM2 en poblaciones con características condicionantes de las mismas.

Por último, los resultados de esta investigación deben situarse dentro del marco del posible conflicto de interés que supone la financiación del estudio por una farmacéutica que produce medicamentos antidiabéticos. No obstante, esta empresa no ha contribuido en ningún aspecto relacionado con el análisis de los resultados ni la interpretación de los mismos.

Si bien existen limitaciones del estudio, la evidencia aportada es única para la población estudiada u puede ser considerada de gran importancia. Adicionalmente, la información proporcionada sobre las preferencias de los pacientes y médicos debe ser tomada en consideración por los decisores médicos dado que la muestra participante era representativa de las poblaciones española y portuguesa. Estos resultados pueden ser considerados robustos y pueden llegar a ser herramientas importantes en el estudio de resultados en salud dado que son producto de un estudio que ha seguido una metodología rigurosa para su análisis estadístico.

Conclusiones

1. Conclusiones

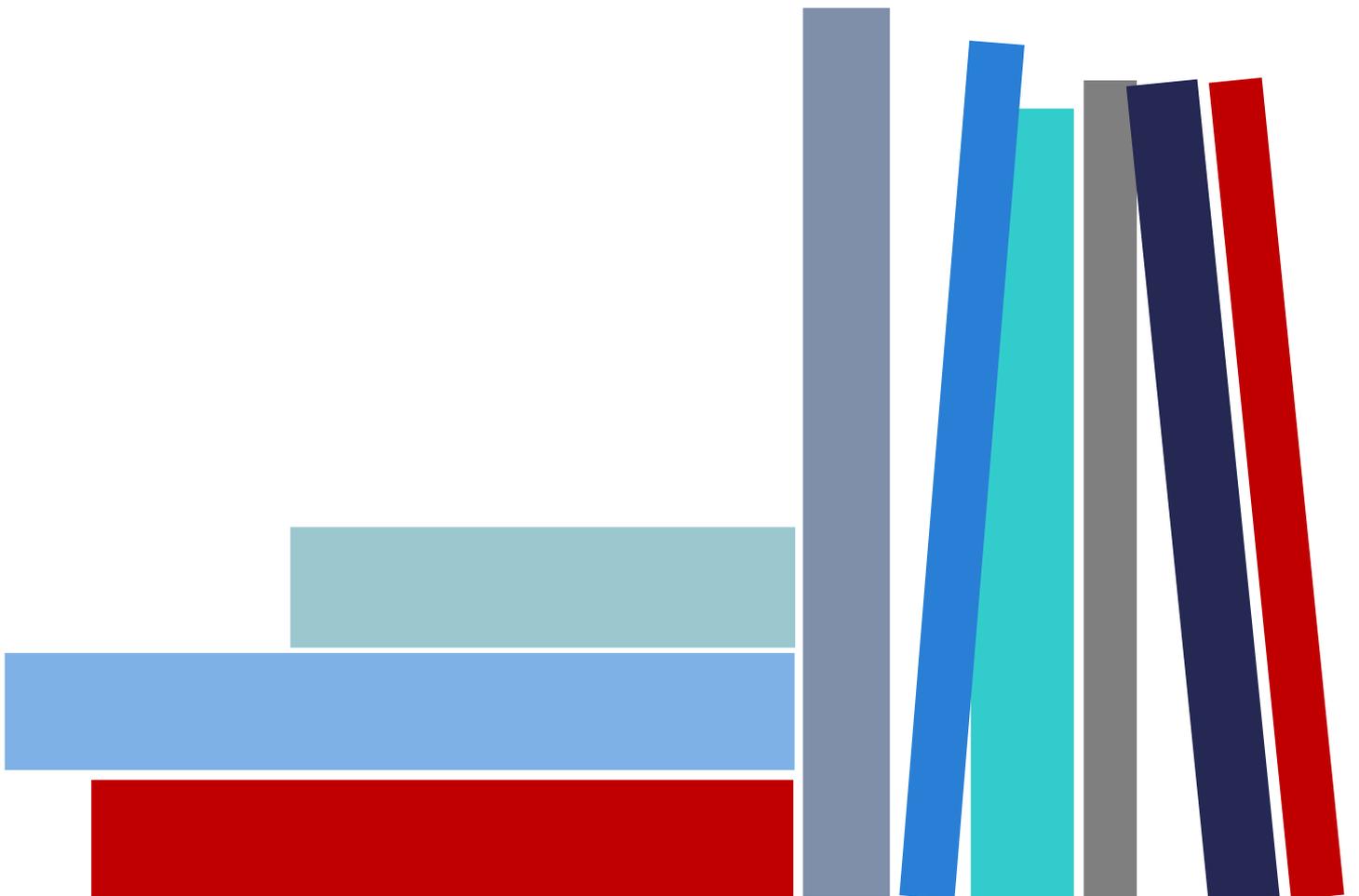


1. Conclusiones

- Tanto los pacientes como los médicos en España y Portugal tienen preferencias específicas por los tratamientos hipoglucemiantes y están dispuestos a pagar por obtener beneficios en salud asociados con una mejora del tratamiento antidiabético o por evitar eventos adversos.
- El análisis de preferencias de los pacientes demostró que con excepción del nivel un evento hipoglucémico al mes, todos los niveles de atributos valorados fueron predictores significativos de la elección y de estos, el evitar ganar peso y evitar eventos hipoglucémicos los más importantes.
- El análisis de preferencias de los médicos demostró que con excepción de los niveles un evento hipoglucémico al mes y reducción de 3 kg de peso en 6 meses, todos los niveles evaluados fueron predictores de las preferencias y de estos, el evitar hipoglucemias, evitar ganar peso y disminuir el riesgo cardiovascular los más importantes.
- En cuanto a el atributo pago mensual, los médicos estaban dispuestos a pagar hasta tres veces más que los pacientes por la mayoría de los atributos con excepción de recibir antidiabéticos orales en vez de inyecciones.
- Dentro de los escenarios analizados, la combinación de características preferidas tanto para pacientes como para médicos en España y Portugal es la vía de administración inyectable, una vez al día, sin relación con las comidas, monitorización de la glucosa sanguínea tres veces por semana, niveles de la HbA1c entre 6 % y 7 %, reducir el peso en 6 kg en 6 meses, disminuir el riesgo cardiovascular, sin producir náuseas y que se asocie únicamente con un episodio de hipoglucemia anual.

- Los resultados de este estudio permiten concluir que de las características de los tratamientos hipoglucemiantes, los pacientes y médicos prefieren el evitar hipoglucemias y ganar peso. La reducción del peso y la disminución del riesgo cardiovascular y son el tercer atributo mejor valorado por los pacientes y médicos, respectivamente.
- Los pacientes y los médicos tienen preferencias diferentes en lo que respecta a los atributos modo de administración (inyecciones una vez al día en relación con las comidas), monitorización de la glucosa sanguínea, eventos hipoglucémicos (uno al mes y ninguno), HbA1c y el pago mensual adicional.
- Los pacientes valoraron más que los médicos la reducción del peso en 3 kg en seis meses y el atributo modo de administración, específicamente aquellos relacionados con recibir medicamentos orales en vez de inyecciones bien con la comida o no relacionados con ella.

Referencias



-
- ¹ American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2010;33(S1):S62-S69.
- ² Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population. *MedClin (Barc)*. 2007;129(9):352-5.
- ³ Soringer F, Goday A, Bosch-comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of Diabetes Mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
- ⁴ Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes: Factos e Números 2012. Available at: <http://www.ulsm.min-saude.pt/ResourcesUser/Documentos/i018361.pdf>.
- ⁵ Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimated of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and clinical Practice*. 2014;103:137-149.
- ⁶ International Diabetes Federation. Diabetes and impaired glucose tolerance. IDF diabetes atlas. 6th edition. Brussels, Belgium: International diabetes federation 2013.
- ⁷ Lopez Bastida J, Boronat M, Oliva Moreno J, Schurer W. Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain. *Globalization and health*. 2013;9:17.
- ⁸ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 2013. *Diabetes care*. 2013;36(S1):S11-S66.
- ⁹ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes – 2014. *Diabetes Care*. 2014;37 (Suppl 1):S14-S80.
- ¹⁰ Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present and future. *Lancet*. 2014;383:1068-1083.
- ¹¹ GarciaPerez LE, Alvarez M, Dilla T, et al. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2013;4(2):175-194.
- ¹² World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva. World Health Organization. 2003.
- ¹³ Larkin A, Hoffman C, Stevens A,, Douglas A, Bloomgarden Z. Determinants of adherence to diabetes treatment. *Journal of diabetes*. 2015. Published online. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1753-0407.12264/pdf>.

-
- ¹⁴Lizan L, Comellas M, Paz S, Poveda JL, Meletiche DM, Polanco C. Treatment adherence and other patient reported outcomes as cost determinants in multiple sclerosis: a review of the literature. *Patients Preferences and Adherence*. 2014;8:1652-1664.
- ¹⁵Porzolt F, Clouth J, Deutschmann M, Hippler HJ. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010;8:125.
- ¹⁶Poulos C, Gonzalez JM, Lee L, Boye KS, Johnson FR, et al. Physicians preferences for extra glycaemic effects of type 2 diabetes treatments. *Diabetes Ther*. 2013;4:443-459.
- ¹⁷Mühlbacher AC, Juhnke C. Patient preferences versus physicians' judgement: does it make a difference in healthcare decision Making?. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11:163-180.
- ¹⁸Johnson FR, Hauber B, Ozdemir S, Stiegel CA, Hass S, Sands BE. Are gastroenterologists less tolerant of treatment risk than patients? Benefits-Risk preferences in Crohn's disease management. *Manag Care Pharm*. 2010;16(8):606-628.
- ¹⁹Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient centered approach. *Diabetes care*. 2012.
- ²⁰Hayes RP, Bowman L, Monahan PO, et al. Understanding diabetes medications from the perspective of patients with type 2 diabetes mellitus. *The diabetes educator*. 2006;32(3):404-414.
- ²¹Johnson FR. Measuring conjoint stated preferences for pharmaceuticals: a brief introduction. *RTI health solution*. 2008.
- ²²Bridges JFP. Stated preference methods in health care evaluations: an emerging methodological paradigm in health economics. *Applied health economics and health policy*. 2003;2(4):213-224.
- ²³Merino Castello A. Tesis Universidad Pompeu Fabra, España. 2003.
- ²⁴Viney R, Lancsar E, Louviere J. Discrete choice experiments to measure consumer preferences for health and healthcare. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2002;2(4):89-96.
- ²⁵Ryan M, Gerard K. Using discrete choice experiments to value health care programmes: current practice and future research reflections. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2003;2(1):55-64.
- ²⁶Scott A. Identifying and analysing dominant preferences in discrete choice experiments: An application in health care. *Journal of Economic Psychology*. 2002;23:383-398.
- ²⁷Johnson FR, Mohamed AF, Özdemir S, Marchall DA, Phillips KA. How does cost matter in health care Discrete Choice Experiments? *Health Economics*. 2011;20:323-330.

-
- ²⁸ Bridges JFP, Onukwuugha E, Johnson FR, Hauber AB. Patient preference methods. A patient centered evaluation paradigm. *Ispor Connections*. 2007. Disponible en: <http://www.ispor.org/news/articles/Dec07/Bridgesetal2007-Patientpreferencemethods.pdf>.
- ²⁹ Herruzo AC. Fundamentos y métodos para la valoración de bienes ambientales Libro blanco de la Agricultura y el Desarrollo Social. 2002. Disponible en: http://www.um.es/jmpaz/EIA_CCAA1213/06M4%20TT14%20L1.pdf
- ³⁰ American Diabetes Association. Strategies for improving care. Sec. 1 in Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S5-S7.
- ³¹ Joy SM, Little E, Maruthur NM, Purnell TS, Bridges JFP. Patient Preferences for the treatment of Type 2 diabetes: a Scoping Review. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:877-892.
- ³² Bekker-Grob EW, Ryan M, Gerard K. Discrete choice experiments in health economics: a review of the literature. *Health Economics*. 2012;21:145-172.
- ³³ Bridges JFP, Hauber AB, Marshall D, et al. Conjoint analysis in Health – A Checklist: a report of the ISPOR Good Research Practices for Conjoint Analysis Task Force. *Value in Health*. 2011;14:403-413.
- ³⁴ Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en: www.cochrane-handbook.org.
- ³⁵ Aristides M, Weston AR, FitzGerald P, Le Reun C, Manidakis N. Patient Preference and Willingness-to-Pay for Humalog Mix25 Relative to Humulin 30/70: A Multicountry Application of a Discrete Choice Experiment. *Value in Health*. 2004; 7(4): 442-454.
- ³⁶ Boguelund M, Vilsboll T, Faber J, Henriksen JE, Gjesing RP, Lammert M. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark – a discrete choice experiment. *Current Medical Research and Opinion*. 2011;27(11):2175-2183.
- ³⁷ Jendle J, Torffvit O, Ridderstrale M, Lammert M, Ericsson A, Bogelund M. Willingness to pay for health improvements associated with anti-diabetes treatments for people with type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion*. 2010;26(4):917-923.
- ³⁸ Jendle J, Ridderstrale M, Torfvitt O, Ericsson A, Larsen S. Willingness-to-pay for benefits associated with basal insulin treatment of type 2 diabetes. *Journal of Medical Economics*. 2012; 15 (2):261–263.
- ³⁹ Jendle J, Torffvit O, Ridderstrale M, Ericsson A, Nilsen B, et al. Willingness to pay for diabetes drug therapy in type 2 diabetes patients: based on LEAD clinical programme results. *Journal of Medical Economics*. 2012;15(Suppl 2):1-5.

-
- ⁴⁰ Mohamed AF, Zhang J, Johnson FR, DupratLomon I, Malvolti E, Townsend R, et al. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: Patients preferences. *Diabetes and Metabolism*. 2013;39:397-403.
- ⁴¹ Van EverdingenYM, Waarts E. The effect of national culture on the adoption of innovations. *Marketing letters*. 2003;14(3):217-232.
- ⁴²Javidan M, HouseRJ, Dorfman PW, et al. Conceptualizing and measuring cultures and their consequences: a comparative review of GLOBE's and Hofstede's approaches. *Journal of International Bussiness studies*. 2006;37:897-914.
- ⁴³ Johnson FR, Lancsar E, Marshall D, Kilambi V, Mühlbacher A, Regier DA, et al. constructing experimental designs for discrete choice experiments: Report of the ISPOR Conjoint Analysis Experimental Design Good Research Practices Task Force. *Value in Health*. 2013;16:3-13.
- ⁴⁴Aizaki H. Basic functions for supporting an implementation of choice experiments in R. *Journal of statistical software*. 2012;50(Code Snippet2): 1-24.
- ⁴⁵Bech M, Kjaer T, Laurdsen J. Does the number of choice set matter? Results from a web survey applying a discrete choice experiment. *Health economics*. 2011;20:273-286.
- ⁴⁶ National Institute of Statistics of Spain (population, 2012). Population by reference date, sex and age. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiBD/menu.do?L=0&divi=EPOB&his=0&type=db>.
- ⁴⁷ National Institute of Statistics of Portugal (censos, 2011). População residente, segundo a dimensão dos lugares, população isolada, embarcada, corpo diplomático e sexo, por idade (ano a ano). Disponible en: http://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpid=CENSOS&xpgid=censos_quadros_populacao.
- ⁴⁸Interactive Consultation NHS. Disponible en:<http://pestadistico.msc.es/PEMSC25/>.
- ⁴⁹Estudio de necessidade previsionais de recursos humanos em saúde - Médicos, Administração Central do Sistema de Saúde, 2009. Disponible en: <http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/Relat%C3%B3rio%20Final%20M%C3%A9dicos.pdf>.
- ⁵⁰Bekker-Grob E, Donkers B, Jonker MF and Stolk EA. Sample size Requirements for Discrete-Choice Experiments in healthcare. A practical guide. *Patient*. 2015. DOI 10.1007/s40271-015-0118-z.
- ⁵¹ WHO. How to construct a discrete choice experiment for health workforce recruitment and retention in remote and rural areas: a user guide with case studies. 2012. Disponible en: <http://www.capacityplus.org/files/resources/discrete-choice-experiment-user-guide.pdf>.
- ⁵² Croissant Y. mlogit: Multinomial Logit Model. 2011. Disponible en: <http://CRAN.R-project.org/package=mlogit>.

-
- ⁵³ McFadden D. Conditional logit analysis of qualitative choice behavior. In P. Zarembka (ed.), *Frontiers in Econometrics*, 105-142, Academic Press: New York, 1974.
- ⁵⁴ Trope Y, Liberman N. Construal –Level Theory of Psychological distance. *Psychol Rev.* 2010;117(2):440-463.
- ⁵⁵ Löckenhoff CE. Age, time and decision Making: from processing speed to global time horizons. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1235:44-56.
- ⁵⁶ Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. *Diabetes Care.* 2004;27(8):2067-2073.
- ⁵⁷ Mandeville KL, Lagarde M, Hanson K. The use of discrete choice experiments to inform health workforce policy: a systematic review. *BMC Health Services Research.* 2014;14:367.
- ⁵⁸ Hole AR. A comparison of approaches to estimating confidence intervals for willingness to pay measures. *Health Econ* 2007;16:827-840.
- ⁵⁹ Guimaraes C, Marra CA, Gill S, Simpson S, Meneilly G, QueirozRHC, et al. A discrete choice experiment evaluation of patient’s preferences for different risk, benefit and delivery attributes of insulin therapy for diabetes management. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:433-40.
- ⁶⁰ Brame R, Paternoster R, Mazerolle P, Piquero A. Testing for the equality of Maximum likelihood regression coefficients between two independent equations. *J Quant Criminology.* 1998;14(3):245-261.
- ⁶¹ Paternoster R, Brame R, Mazerolle P, Piquero A. Using the correct statistical test for the equality of regression coefficients. *Criminology* 1998;36(4):859-866.
- ⁶² Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: http://www.wma.net/s/policy/17-c_s.html
- ⁶³ Ministerio de Sanidad y Consumo. 2002. Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/home.htm>. Accedido en: septiembre 2015.
- ⁶⁴ Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. B.O.E. núm. 310, de 25 de diciembre de 2009, pp. 109761-109775.
- ⁶⁵ Agencia Española de Protección de Datos. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado. 2004;298. Disponible en: <http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1999-23750>.

⁶⁶Tzelepis F, Sanson Fisher RW, Zucca AC, Fradgley AE. Measuring the quality of patient centered care: why patient reported measures are critical to reliable assessment. *Patient Preference and Adherence* 2015;9:831-835.

⁶⁷ Clark MD, Determan D, Petrou S, Moro D, Bekker-Grob EW. Discrete choice experiments in health economics: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2014;32:883-902.

⁶⁸Mühlbacher AC¹, Kaczynski A. [Patients' preferences in the medicamentous treatment of diabetes mellitus type 2: A systematic classification and meta-comparison of patient preference studies]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2015;58(4-5):452-66.

⁶⁹Hauber AB, Han S, Yang JC, Gantz I, Tunceli K, et al. Effect of pill burden on dosing preferences, willingness to pay and likely adherence among patients with type 2 diabetes. *Patients Preference and Adherence*. 2013;7:937-949.

⁷⁰ Evans M, Jensen HH, Bogelubd M, Gundgaard J, Chubb B, et al. Flexible insulin dosing improves health related quality of life (HRQOL): a time trade off survey. *Journal of Medical Economics*. 2013;16(11):1357-1365.

⁷¹Shafiee G, Mohajeri-Teharani M, Pajouhi M, Larijani B. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *Journal of diabetes & Metabolic Disorders*. 2012;11:17.

⁷²Lorber D. Importance of cardiovascular disease and risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2014;7:169-183.

⁷³ Wilding JPH. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. *The International Journal of Clinical Practice*. 2014;68:682-691.

⁷⁴Matza LS, Yurgin N, Boye KS, Malley K, Shorr JM. Obese versus non obese patients with type 2 diabetes: patient-reported outcomes and utility of weight change. *Current medical Research and Opinion*. 2007;23(9):2051-2062.

⁷⁵Kahneman D, Tversky A. Prospect Theory: an analysis of decision under risk. *Econometrica*. 1979; 47(2):263-192.

⁷⁶ Deal K, Keshavjee K, Troyan S, Kyba R, Holbrook AM. Physicians and patients willingness to pay for electronic cardiovascular disease management. *International Journal of Medical Informatics*. 2014;83:517-528.

⁷⁷MolPGM, Arnardottir AH, Straus SMJ, Graeff PA, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Understanding drug preferences, different perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. 2014. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12566/pdf>.

⁷⁸Hauber B, Gonzalez JM, Groothuis – OudshoornKGM, Prior T, Marshall D, Cunningham C et al. Conjoint analysis statistical analysis; An ISPOR Conjoint Analysis Good Research Practices Task Force Report. Draft for review. Disponible en: <http://www.ispor.org/taskforces/documents/ISPOR-Conjoint-Analysis-Statistical-Analysis-GRP-TF-Report-DRAFT-for-REVIEW.pdf>.