



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA Y EPIDEMIOLOGÍA

---

VALORES DE UTILIDAD DE LOS ESTADOS DE SALUD EN DIABETES MELLITUS TIPO  
2 Y COMPLICACIONES RELACIONADAS: UNA REVISIÓN SISTEMATIZADA Y  
METAANÁLISIS

Memoria para optar al grado de Magíster en Epidemiología

GUNTHER SEBASTIÁN REDENZ GALLARDO

Profesor tutor: Manuel Espinoza Sepúlveda

Profesora co - tutora: Marcela Cárcamo Ibaceta

Santiago, Chile

2021

## **Agradecimientos**

A Dios,

Mis seres amados,

Profesores y profesoras que guiaron todo el proceso,

A la Universidad de los Andes por la formación, y el equipo de la Unidad de Evaluación de Tecnologías en Salud del Centro de Investigación Clínica UC por la oportunidad de desarrollar este trabajo.

## Tabla de contenido

RESUMEN .....	V
ABSTRACT .....	VI
INTRODUCCIÓN .....	1
MARCO TEÓRICO.....	3
Diabetes mellitus tipo 2: patología y su impacto a nivel global y nacional .....	3
Evaluación económica .....	5
Instrumentos de evaluación de Calidad de Vida Relacionada con la Salud .....	8
Utilidades de personas con DMT2 y complicaciones relacionadas .....	9
MATERIAL Y MÉTODO .....	10
Diseño de estudio .....	10
Estrategia de búsqueda .....	10
Criterios de selección.....	11
Proceso de recolección de datos .....	11
Evaluación de calidad metodológica .....	13
Análisis estadístico .....	13
RESULTADOS.....	15
Selección de los artículos .....	15
Características de los estudios de valoración directa.....	16
Características de los estudios de valoración indirecta .....	18
Conjuntos de datos extraídos .....	18
Utilidad de DMT2: métodos de evaluación directa .....	33
Índices de utilidad de DMT2: valoración indirecta .....	33
Análisis de sensibilidad.....	36
Índice de utilidad de complicaciones relacionadas a DMT2 .....	38
Reducción de utilidad de DMT2 y complicaciones: variable de interés secundaria ...	38
Valoración de calidad metodológica.....	39
DISCUSIÓN .....	41
CONCLUSIÓN .....	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	47

## Índice de ilustraciones y tablas

### Índice de Figuras.

<b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo de selección de artículos .....	16
<b>Figura 2.</b> Estudios de valoración directa en DMT2 .....	33
<b>Figura 3.</b> Estudios de valoración indirecta por medio de EQ-5D-3L .....	35
<b>Figura 4.</b> Estudios de valoración indirecta por medio de EQ-5D-5L .....	35
<b>Figura 5.</b> Estudios de valoración indirecta por medio de HUI-3 .....	36

### Índice de Tablas.

<b>Tabla 1.</b> Estrategia de búsqueda .....	10
<b>Tabla 2.</b> Estudios de valoración directa en DMT2 .....	17
<b>Tabla 3.</b> Estudios de valoración indirecta en DMT2 .....	19
<b>Tabla 4.</b> Análisis de sensibilidad de modelo de efecto fijo y modelo de efectos aleatorios .....	37
<b>Tabla 5.</b> Índice de utilidad y reducción de utilidad en DMT2 y complicaciones relacionadas .....	40

## RESUMEN

Objetivo: sintetizar los valores de utilidad del estado de salud de personas con DMT2 y sus complicaciones, considerando los distintos métodos de evaluación de CVRS y su valoración.

Método: Se realizó una revisión sistematizada por medio de una búsqueda en el repositorio Medline y ScHARRHUD, donde fueron seleccionados los estudios centrados en DMT2 y sus complicaciones que reportaron los valores de utilidad obtenidos mediante métodos directos e indirectos. Se categorizó de acuerdo con el instrumento de valoración. Los datos se agruparon en un modelo de efectos fijos y el método DerSimonian-Laird de efectos aleatorios. Se realizaron dos enfoques sobre el análisis de sensibilidad: el método de dejar uno fuera e incluir utilidades obtenidas desde tablas de referencia de población extranjera.

Resultados: de un total de 467 estudios identificaron 70 estudios para el metaanálisis. Se obtuvo datos suficientes para agrupar los índices de utilidad del instrumento EQ-5D, hipoglucemia y accidente cerebrovascular. Las utilidades variaron de 0.7 a 0.92 en las valoraciones directas, la media combinada de los estudios EQ-5D-3L fue 0.772 (IC del 95%: 0.763 – 0.78), para EQ-5D-5L 0.815 (IC del 95%: 0.808 – 0.823). Los índices de utilidad de complicaciones variaron de 0.739 a 0.843, o reducciones de índices de utilidad entre -0.014 y -0.094. En general, los estimadores obtenidos de los instrumentos EQ-5D-3L y HUI3 fueron más bajos que los obtenidos directamente. Se observó una considerable heterogeneidad. Algunas complicaciones siguieron sin poder agruparse debido a la escasez de artículos originales.

Conclusiones: la DMT2 y sus complicaciones tienen un impacto considerable en la CVRS. La utilidad de DMT2 se encuentra en 0.830 al valorarla directamente. Las estimaciones de EQ-5D-5L parecen comparables a las utilidades evaluadas por métodos directos.

## **ABSTRACT**

**Objective:** This study aims to synthesize health state utility values (HSUVs) of T2DM and its related complications published in the literature, considering the health-related quality of life instrument and health state valuation.

**Method:** A systematized review was conducted searching in Medline and ScHARRHUD repository. Studies focused on T2DM, and its complications reporting utility values elicited using direct and indirect methods were selected. We categorized the results according to the instrument to describe health, and meta-analyzed them accordingly. Data included in the analysis was pooled in a fixed-effect model by the inverse of variance mean and, random-effects DerSimonian-Laird method. Two approaches on sensitivity analysis were performed: leave-one-out method and including data of HSUVs obtained by foreign population value sets.

**Results:** We identified 70 studies for the meta-analysis from a total of 467 studies. Sufficient data to pool T2DM HSUVs from EQ-5D instrument, hypoglicemia and stroke were obtained. HSUVs varied from 0.7 to 0.92 in direct valuations, the pooled mean of EQ-5D-3L studies was 0.772 (95% CI: 0.763 – 0.78), for EQ-5D-5L 0.815 (95% CI: 0.808 – 0.823). HSUVs of complications varied from 0.739 to 0.843, or reductions of HSUVs between -0.014 and -0.094. In general, HSUVs obtained from EQ-5D-3L and HUI3 instruments were lower than those directly elicited. A considerable amount of heterogeneity was observed. Some complications remained unable to be pooled due to scarce of original articles.

**Conclusions:** T2DM and its complications have a considerable impact on HRQoL. Direct utilities are 0.830 when valued directly. EQ-5D-5L estimates seems comparable to direct elicited HSUVs.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es uno de los problemas de salud más importantes alrededor del mundo. Se estima que la prevalencia a nivel mundial entre adultos fue de 9.3% en 2019, y se espera que aumente hasta 10.2% para el año 2030(1). La DMT2 produce numerosas complicaciones microvasculares(2) y macrovasculares(3), y estas se asocian con diversas comorbilidades. Estas complicaciones son capaces de explicar que pacientes diabéticos presentan una reducción de su esperanza de vida de 5.4 y 6.3 años en hombres y mujeres(4) respectivamente, disminuyendo a su vez la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) (5).

El gran impacto de este desorden en la salud pública ha motivado la innovación. En la última década se han desarrollado diversos medicamentos hipoglicemiantes(6) los que, en adición a la prevalencia creciente de DMT2, desafían la capacidad de los sistemas de salud para hacer frente a la creciente demanda de nuevas tecnologías. De esta manera, y debido a la naturaleza crónica de esta enfermedad, la DMT2 impone una carga económica sustancial sobre los sistemas de salud(7,8).

Los tomadores de decisión en salud pueden apoyarse en el proceso de evaluación de tecnologías sanitarias en la generación de nuevas políticas públicas. Este proceso evalúa de manera sistemática las propiedades, efecto o impacto de la tecnología en salud(9), incluyendo productos farmacéuticos, equipos y máquinas, así como procedimientos y técnicas para la prevención y promoción de la salud. A través de este método se producen informes que consideran la efectividad clínica, seguridad y costo-efectividad, entre otros.

Los análisis de costo-efectividad pueden utilizar como medida de beneficio los años de vida ajustados a discapacidad (AVAC), contruidos mediante la ponderación del impacto

potencial, o índices de utilidad, en la Calidad de Vida Relacionada con Salud (CVRS) de los distintos estados de salud.

En la actualidad existen múltiples descripciones de índice de utilidad de personas con DMT2, existiendo esfuerzos previos en sintetizar la literatura disponible. Para ello se han realizado revisiones de la literatura con diferentes enfoques, por ejemplo: agrupar a personas con DMT2 y DMT1, considerar solo un instrumento genérico de descripción de CVRS, seleccionar de la literatura disponible aquellos estimadores con un menor error estándar, meta-regresión considerando población de un área geográfica determinada. Una de las grandes limitaciones que se presenta de manera transversal en estos estudios es que se consideran las utilidades reportadas sin discriminar el método de evaluación de salud.

La presente revisión sistematizada busca sintetizar los valores de utilidad del estado de salud de personas con DMT2 y sus complicaciones, considerando los distintos métodos de evaluación de CVRS y su valoración, reportándolos de manera acorde. No existe un consenso internacional o una guía clara en la generación, fuente o usos de estos indicadores, por lo que se busca describir detalladamente las fuentes de la información utilizada en el análisis, incluso, teniendo en consideración la utilización de tablas de referencia de población extranjera por parte de los diferentes artículos. De esta manera, los tomadores de decisión podrán evaluar la fuente de información más adecuada para la construcción de los AVAC en el proceso de evaluación económica.

## MARCO TEÓRICO

### Diabetes mellitus tipo 2: patología y su impacto a nivel global y nacional

La diabetes mellitus es una enfermedad grave de tipo crónica y se caracteriza por una condición de hiperglicemia. Los niveles de glucosa en la sangre aumentan debido a que el cuerpo no produce suficiente (o ninguna) hormona insulina o, porque no puede utilizar de manera efectiva la insulina producida(10). En la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) específicamente, la hiperglicemia es el resultado de la incapacidad de las células de responder a la insulina de manera inicial, lo que se denomina resistencia a la insulina. Cuando se prolonga esta condición, provoca un aumento en la producción de insulina a modo de respuesta y, en el transcurso de la patología, esto termina desencadenando una falla de las células beta pancreáticas y provocando, finalmente, la producción inadecuada de insulina(11).

Hasta un 90% de las diabetes corresponde a DMT2, se presenta generalmente en adultos y afectó aproximadamente un 9.3% de la población mundial en el año 2019 (463 millones de personas), y se espera que aumente hasta 10.2% (578 millones) en 2030 y 10.9% (700 millones) en 2045(1), con un mayor impacto en aquellas regiones en transición económica desde bajos a medios ingresos(11). Los motivos de la creciente escalada de esta epidemia son diversos, incluyendo el desarrollo económico, urbanización, hábitos alimenticios poco saludables, estilo de vida sedentario (sobrepeso y obesidad) y envejecimiento de la población.

Se reconoce que la DMT2 está relacionada con numerosas complicaciones microvasculares(2) y macrovasculares(3), estas se asocian con comorbilidades que muchas veces también son crónicas (por ejemplo, amputación). Estas complicaciones son

capaces de explicar una reducción de la esperanza de vida en 5.4 años en hombres y 6.3 años en mujeres(4), disminuyendo a su vez la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS)(5).

En el estudio de la Carga Global de Enfermedades, Lesiones y Factores de riesgo realizado en 2015 se constata que un elevado nivel de glucosa en la sangre durante ayunas fue el décimo factor de riesgo más común en el año 1990 para los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD o, DALYs por sus siglas en inglés), el cuarto más común en 2005 y el tercero en 2015(12). Debido a lo anteriormente expuesto, la DMT2 representa uno de los mayores problemas de salud alrededor del mundo.

En cuanto a Chile, la última Encuesta Nacional de Salud (ENS 2016-17)(13) arrojó una prevalencia de sospecha de diabetes de 12.3%, se observa un aumento en relación a las encuestas anteriores que mostraron una estimación de 9.0% y 4.2%, ENS 2009-10 y 2003 respectivamente. En la misma línea, la tasa de mortalidad entre los años 2007 y 2017 aumentó desde 19.1 a 26.1 cada 100 000 habitantes(14).

Hasta el momento no se han publicado los objetivos sanitarios para la nueva década, pero en los objetivos sanitarios 2011-2020 desarrollado por el Ministerio de Salud se planteó el mejorar el control de los pacientes diabéticos(15). Esta patología se encuentra dentro del régimen de Garantías Explícitas en Salud (GES)(16), y también, es incluido dentro del Examen de Medicina Preventiva para detección de diabetes en mayores de 15 años(17).

Dentro del GES se incluye la confirmación diagnóstica, el tratamiento de esta patología y los cuidados en casos de pie diabético. La “Guía de Práctica Clínica Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2” de 2016-2017 del Ministerio de Salud propone, además de las modificaciones en el estilo de vida, el tratamiento con metformina y otros

hipoglicemiantes orales (i.e. Sulfonilureas, inhibidores DPP4, iSGLT2 o GLP1, entre otros)(18).

En la última década se han desarrollado diversos hipoglicemiantes(8), los que en adición a la prevalencia creciente de este desorden metabólico desafían la capacidad del Sistema de Salud para hacer frente a la creciente demanda de nuevas tecnologías. De esta manera, y extrapolando nuevamente a la situación global, la DMT2 impone una carga económica sustancial(6,7), correspondiendo a cerca del 10% del gasto en salud en adultos(11). Bajo otra perspectiva, se estima que para el año 2030 la DMT2 y sus complicaciones asociadas requerirán un monto de hasta 2.2% del producto interno bruto(19).

### Evaluación económica

El escenario anteriormente descrito obliga a la evaluación cautelosa de estas innovaciones por parte de los sistemas de salud. Una de las metodologías para considerar nuevas tecnologías es el proceso de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETESA), en donde se evalúa de manera sistemática las Tecnologías Sanitarias (equipos, dispositivos, instrumentos, técnicas, procedimientos médico-quirúrgicos, medicamentos, programas sanitarios, sistemas de información, entre otros) con el objetivo de contribuir a la toma de decisiones en la práctica clínica y en la implementación de políticas sanitarias(20).

Los criterios a considerar en ETESA son la eficacia, efectividad, eficiencia, seguridad/riesgo, utilidad, necesidad, equidad, idoneidad e impacto social, entre otros(21). El estudio de las leyes, los objetivos económicos, la satisfacción de necesidades en atención médica y protección, asignación eficiente de los recursos de atención se conoce como Economía de la Salud(22). La evaluación económica, como parte de esta ciencia, pasa a ser una piedra fundamental ya que permite la comparación en términos de sus costos y consecuencias de las distintas líneas de acción(23). Se distinguen cinco tipos de evaluación: 1. Costo

beneficio, 2. Costo efectividad, 3. Costo utilidad, 4. Costo minimización y 5. Costo consecuencias(20).

La evaluación económica como tal se encuentra más allá del alcance de esta investigación, sin embargo, se entregará un pequeño marco conceptual para destacar el aporte potencial de sus resultados.

Quizás la evaluación económica más relevante debido a su pragmatismo es el análisis de costo efectividad (ACE). Este es un tipo de evaluación donde el costo se expresa de manera monetaria y los beneficios se expresan en unidades de salud. Estas unidades de salud pueden ser de dos naturalezas(20), la primera considera el desenlace clínico específico de la condición de salud (por ejemplo, eventos de hipoglicemia severa), lo que no permite una comparación directa con otros estados de salud. La segunda, considera una métrica de salud comparable entre distintos estados de salud, por ejemplo, años de vida, AVAD o, años de vida ajustados por calidad (AVAC, o QALY por sus siglas en inglés, *Quality-Adjusted Life-Years*)(24).

La medida de salud más adoptada en los ACE son los AVAC(25). Estos se calculan ajustando la esperanza de vida por una puntuación o peso. Esta puntuación representa el valor relativo que las personas otorgan a determinados estados de salud en función de su impacto en la CVRS. Dichos pesos de preferencia por un estado de salud se conocen como valores de utilidad del estado de salud, o utilidad. Las puntuaciones de utilidad se presentan en una escala en la que 1 significa salud plena, 0 representa muerte y los valores negativos representan una CVRS peor que la muerte(26).

En estricto rigor, las utilidades deben corresponder a un estado de salud propio y los individuos deben tomar una decisión (preferencia) respecto a un estado de salud sin tener

certeza de un resultado, es decir, bajo incertidumbre. De esta manera se cumple con la Teoría de la utilidad esperada(24).

#### Método de obtención de utilidades en salud

El método para evaluar utilidad se conoce como *Standard Gamble* (SG, por su amplio uso se mantiene su sigla en inglés), en este se entrega al encuestado la opción de certeza en un estado de salud “intermedio” y la apuesta entre dos posibles resultados de salud, uno mejor y otro peor. En esencia se le ofrece al sujeto la certeza de permanecer en su estado de salud actual de manera crónica (estado de salud intermedio) y una apuesta donde existe una posibilidad de recuperar completamente la salud (probabilidad P) o la muerte (probabilidad 1-P). La probabilidad del mejor resultado, o utilidad (P), se modifica repetidas veces, hasta que el individuo es indiferente entre el estado de salud intermedio y la apuesta(24).

Debido a la complejidad del proceso de SG y de explicar probabilidades a los voluntarios, se desarrolló una alternativa específicamente para el área de la salud(27) conocido como *Time Trade-off* (TTO, por su amplio uso se mantiene su sigla en inglés). En este método se le ofrece al paciente dos resultados de salud con certeza, la alternativa 1 es vivir por un periodo  $t$  en un estado de salud específico pero menor a la completa salud, la alternativa 2 es vivir en completa salud por un periodo  $x$ , donde  $x$  es menor que  $t$ . El tiempo  $x$  se modifica repetidas veces hasta que el individuo es indiferente a las alternativas, la utilidad corresponderá a  $x/t$ (24). De esta manera, Ambos métodos se basan en la preferencia de cada individuo.

Existen otros métodos directos para evaluar utilidades como, por ejemplo, la escala analógica visual ajustada (VAS) y *Person Trade-off*. Sin embargo, la aplicación de estos

métodos en la práctica clínica no es común, por lo que se utilizan métodos indirectos de evaluación de CVRS.

### Instrumentos de evaluación de Calidad de Vida Relacionada con la Salud

Existen dos aproximaciones a la evaluación indirecta de utilidades, en ambos casos se busca evaluar la CVRS y clasificar a los pacientes de acuerdo con un sistema descriptivo del estado de salud. La primera aproximación involucra instrumentos de evaluación específicos para cada patología, con inconveniente de perder la posibilidad de comparar entre distintas condiciones. En segunda instancia, por medio de instrumentos genéricos basados en preferencias, lo que permite la comparación entre diferentes patologías(24).

Los distintos instrumentos genéricos basados en preferencia son auto aplicados y utilizan dimensiones para describir CVRS, cada dimensión tiene distintos niveles que, en conjunto, conforman un universo de estados de salud. Por ejemplo, la herramienta propuesta por el grupo EuroQol, el EQ-5D-3L contiene cinco dimensiones de tres categorías, es decir, describe 243 estados de salud ( $3 \text{ a la potencia de } 5$ )(28).

Estos estados de salud son convertidos a utilidad utilizando valores de referencia evaluados por métodos directos en la población general. A modo diferenciador se utilizará el término índice de utilidad durante el texto ya que, en estricto rigor, no cumple con la Teoría de la utilidad esperada y, sin embargo, pueden ser utilizados para construir AVAD. Cuando estos valores de referencia no se encuentran disponibles en algún área determinada o jurisdicción, los analistas tienen a disposición los valores de referencia de población foránea, sin embargo, no existen criterios claros de cuál utilizar. De manera alternativa, estos sistemas descriptivos del estado de salud pueden ser mapeados desde otros instrumentos genéricos de evaluación de CVRS por medio de algoritmos de modelado(25).

En parte guiado por los requerimientos de las distintas agencias nacionales, los instrumentos genéricos basados en preferencia han proliferado. Sin entregar una lista completa, estos son el Quality of Well-Being (QWB)(29), Index of Health-related Quality of Life(30), Health Utility Index (HUI1, HUI2, HUI3)(31), EQ-5D (de 3 y 5 niveles)(28,32), Short-Form 6 (SF6)(33), AQL(34).

#### Utilidades de personas con DMT2 y complicaciones relacionadas

Diversas revisiones de la literatura(35–42) han presentado índices de utilidad para personas con diabetes, lo que abre la interrogante de qué valores incorporar en un ACE cuando no hay estimaciones locales. Por ejemplo, Janssen et al. (2011)(35) resumieron las respuestas de EQ-5D y EVA (no ajustado) en personas con diabetes tipo 1 y 2 con y sin complicaciones. En otro caso, Beaudet et al. (2014)(39) crearon una tabla de referencia de índices de utilidad para T2DM y sus complicaciones, seleccionando referencias individuales para cada estado de salud entre aquellas con menor incertidumbre, sin embargo, restringieron su alcance a estudios que utilizaron EQ-5D-3L. Más recientemente, Mok et al. (2021) (42) sintetizaron índices de utilidad en DMT2 pero con un enfoque específico de la región asiática y agrupando índices de utilidad de fuentes que valoraron de manera directa e indirecta, sin diferenciar, con ajuste por medio de meta-regresión.

La fuente recomendada de índices de utilidad difiere en las agencias internacionales(25), donde los métodos de obtención tanto directos como indirectos podrían usarse en un ACE. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo el sintetizar los índices de utilidad de personas con DMT2 y complicaciones relacionadas, reportadas entre diferentes métodos de elicitación, incluyendo las aproximaciones de valoración directa e indirecta.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Diseño de estudio

La presente investigación corresponde a una revisión sistematizada y metaanálisis de la literatura

### Estrategia de búsqueda

La búsqueda principal se realizó en los repositorios Medline y Librería de Cochrane a través del metabuscador PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). La estrategia de búsqueda se detalla en la Tabla 1. Se realizó la búsqueda el día 04 de abril de 2020, y se aplicó un filtro temporal para artículos publicados con posterioridad al día 01 de enero de 2000 debido al avance en el conocimiento de la patología y la terapéutica.

**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda

#	Palabras clave	Resultados
1	Euroqol OR "euro qol" OR eq5d OR "eq 5d" OR "eq-5d"	10586
2	Hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR huir OR "health utility* index*"	14230
3	"Time trade off" OR "time tradeoff" OR "time trade-off"	1214
4	"Standar* gamble"	1837
5	"Discrete choice experiment"	1395
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	28175
7	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	111269
8	6 AND 7	387

Se realizó una búsqueda complementaria por medio de términos libres en la base de datos de investigaciones en utilidad de estados de salud de la Universidad de Sheffield, Reino Unido, disponible en (<https://www.scharrhud.org/>) (School of Health and Related Research Health Utilities Database (SchARRHUD)). Los términos utilizados fueron "type 2 diabetes

mellitus” y “utility”. Se exploraron las referencias de artículos relevantes y revisiones de la literatura previas para identificar artículos adicionales.

#### Criterios de selección

Fueron incluidos aquellos artículos que: (i) reportaron índices de utilidad de adultos con diabetes mellitus tipo 2; (ii) utilizaron instrumentos genéricos para la evaluación de CVRS como: EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, Health Utility Index 3 (HUI-3) o Short Form 12 (SF-12); (iii) evaluaron utilidades de manera directa utilizando los métodos de SG o TTO; (iv) estudios que mapearon los estados de salud desde instrumentos específicos para la evaluación de CVRS hacia los instrumentos genéricos incluidos (por ejemplo, otro instrumento de evaluación a EQ-5D).

Fueron excluidos aquellos artículos que: (i) describen población cuyos índices de utilidad se encontraban previamente publicados (datos duplicados); (ii) el reporte no segregaba entre pacientes con DMT1 y DMT2; (iii) los índices de utilidad se calcularon desde el instrumento Escala Visual Análoga o *Feeling Thermometer* sin ser estandarizados; (iv) no reportaron los valores de referencia para la construcción de los índices de utilidad; (v) el diseño de estudio fue distinto a un estudio transversal, cohorte o ensayo clínico; o, (vi) el artículo se encuentra publicado en un idioma distinto al inglés o español.

#### Proceso de recolección de datos

Se creó una hoja de extracción de datos *a priori* y por consenso de los investigadores participantes. La variable de interés primaria corresponde a las utilidades (índices de utilidad) de personas con DMT2 y complicaciones relacionadas. Estas complicaciones, atribuibles a la DMT2, fueron agrupadas en las siguientes categorías (se utiliza comillas para delimitar categorías): “Complicación macrovascular”; “Enfermedad cardiaca/

enfermedad cardiovascular”; “Enfermedad coronaria/ enfermedad isquémica coronaria/ angina”; “Infarto al miocardio”; “Falla cardiaca congestiva”; “Derrame cerebral”; “Enfermedad vascular periférica”; “Complicación microvascular”; “Cataratas/ Ceguera/ Retinopatía diabética”; “Retinopatía unilateral”; “Retinopatía bilateral”; “Úlcera en el pie/ síndrome de pie diabético”; “Amputación”; “Segunda amputación”; “Nefropatía/ falla renal”; “Edema macular”; “Cetoacidosis”; “Acidosis láctica”. Estas categorías fueron ensambladas y seleccionadas en base a reportes previos de modelos económicos de pacientes con DMT2(43).

Se definió como variable de interés secundaria, la reducción de utilidad, como el impacto relativo de la DMT2 y complicaciones relacionadas reportadas como una disminución del índice de utilidad (i.e.  $\beta$  coeficientes).

Las siguientes características del estudio o población también fueron recopiladas: año de publicación, país, diseño de estudio, método de selección, criterios diagnósticos de DMT2, población de estudio, edad, instrumento de evaluación de CVRS, valores de referencia utilizados, método de valoración, modelo estadístico (y constante de regresión, cuando estaba disponible), y código identificador de cohorte.

En los estudios transversales se registraron los valores basales promedios DMT2, en cada complicación se registró la media y el tamaño de la población con esa complicación ( $n=$ ), de manera que se pudo calcular el error estándar de la media. Los distintos grupos de estudio en los ensayos clínicos o cohortes fueron considerados por separado (por ejemplo, grupo control y grupo intervención). Solo los valores basales fueron utilizados en el análisis.

Se asumió que el diagnóstico de Retinopatía fue unilateral cuando no se encontraba declarado. No se registró el índice de utilidad de hipoglicemias severas (i.e. crisis hipoglicémica). En los artículos con múltiples categorías de severidad para cada

complicación se prefirieron los índices de utilidad de los estados moderados por sobre los estados leves o severos. Los reportes en pacientes diabéticos con o sin complicaciones fueron considerados bajo la misma categoría.

Finalmente, en los artículos que reportaron los índices de utilidad obtenidos por distintos métodos se registró solo un estimador de acuerdo con la siguiente lista de preferencias: utilidades valoradas de manera directa, índices de utilidad obtenidos con EQ-5D-5L, EQ-5D-3L y HUI-3. De esta manera se controló la sobre representación por múltiples estimadores de la misma población.

#### Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica de cada estudio se evaluó utilizando la lista de verificación presentada por *Agency for Health Research and Quality (AHRQ)*(44). Esta consiste en 11 puntos y son catalogados con tres opciones, “Si/No/Poco claro”. El detalle de los puntos a evaluar puede ser encontrado en la Tabla suplementaria 2 (Apéndice 2).

Esta lista de verificación es recomendada(44) para estudios analíticos observacionales y se utilizó debido a la flexibilidad para evaluar las diferentes metodologías de los artículos incluidos en esta revisión.

#### Análisis estadístico

Los artículos considerados para el metaanálisis debieron reportar la media y alguna medida de incertidumbre (estadígrafo de dispersión). Se calcularon los errores estándar a partir de las desviaciones estándar o, desde los intervalos de confianza de 95% siguiendo las sugerencias del manual Cochrane “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions” (45).

Los subgrupos de análisis fueron los métodos de valoración directa (SG y TTO), EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, HUI-3 y SF-12. Los métodos de evaluación de los valores de referencia (SG o TTO) usados por los estudios que analizaron la CVRS por medio de herramientas de evaluación genéricas no fueron considerados en otro subgrupo (por ejemplo, EQ-5D-3L usando valores de referencia TTO).

Para sintetizar los índices de utilidad promedio, en cada variable de interés, se utilizaron los subgrupos previamente descritos. Se utilizó un enfoque meta-analítico para sintetizar los índices de utilidad mediante un modelo de efecto fijo para la media ponderada por el inverso de la varianza. Adicionalmente, se utilizó un modelo de efectos aleatorios basado en momentos propuesto por DerSimonian y Laird(46) (*random-effects moment-based method*) para la estimación de la varianza entre estudios. La heterogeneidad se presenta mediante el estadígrafo  $I^2$  y  $Q$  de Cochran para el modelo de efecto fijo(47), y, mediante el estadígrafo Tau-cuadrado ( $\tau^2$ ) para el modelo de efectos aleatorios(48).

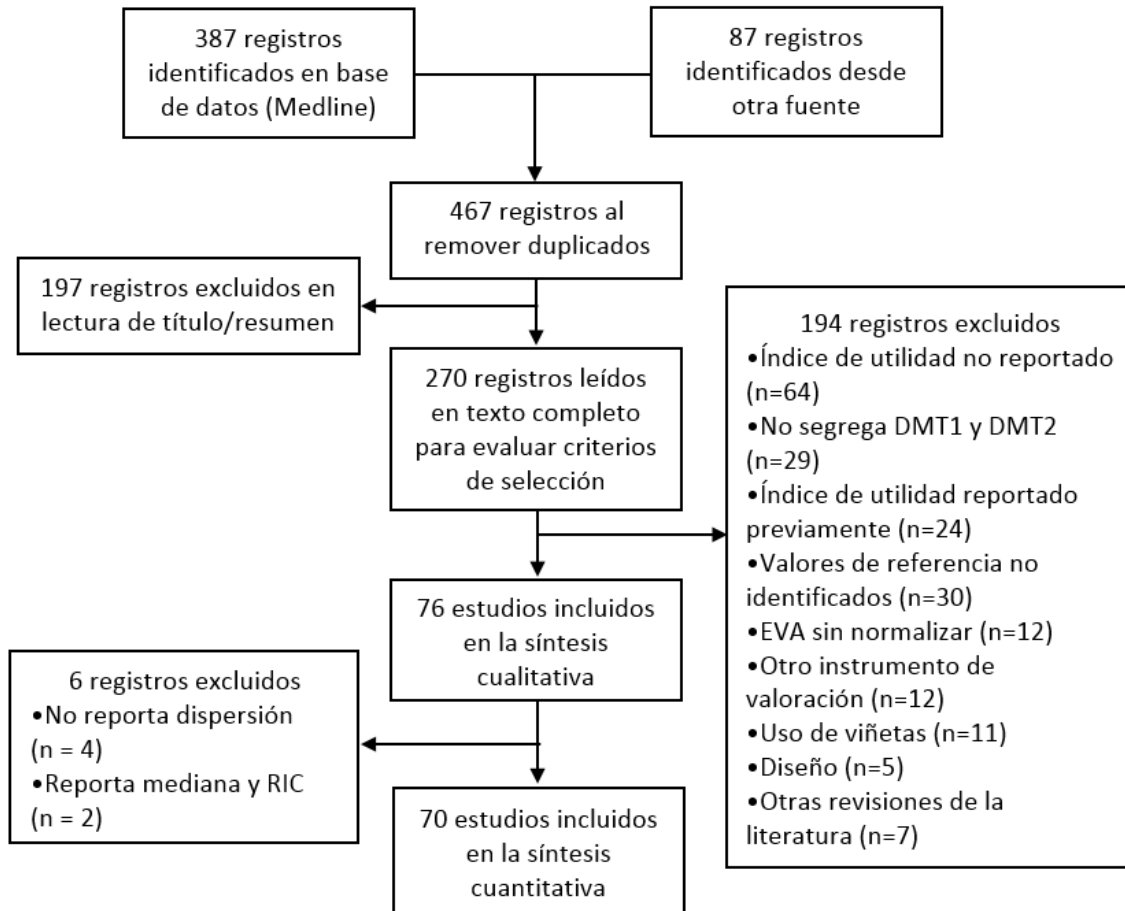
Debido a que la incertidumbre es crucial para los analistas(49), se decidió implementar dos análisis de sensibilidad con enfoque determinístico para el modelo de efectos aleatorios. El primer análisis consiste en incluir los conjuntos de datos de estudios que utilizaron valores de referencia de población foránea. En segunda instancia, se realizó un análisis excluyendo la referencia con mayor incertidumbre (i.e. mayor error estándar) (*leave-one-out analysis*). Todos los cálculos y gráficos fueron realizados en el programa Microsoft Office Excel 365®.

## RESULTADOS

### Selección de los artículos

Se identificaron un total de 467 registros, luego de la lectura de títulos y resúmenes se consideraron 270 referencias como potencialmente relevantes. Estos artículos fueron leídos en su totalidad para evaluar los criterios de selección, un total de 76 estudios cumplieron con estos criterios y fueron incluidos en la revisión. De los 76 artículos revisados, seis fueron excluidos del análisis debido a la falta de un estadígrafo de dispersión ( $n=4$ ) o por presentar utilidades como mediana de la muestra ( $n=2$ ). El flujo de selección se muestra en la Figura 1.

**Figura 1.** Diagrama de flujo de selección de artículos



DMT1 refiere a Diabetes Mellitus Tipo 1; DMT2 a Diabetes Mellitus Tipo 2; EVA a Escala Visual Análoga.

### Características de los estudios de valoración directa

Dos estudios utilizaron SG y fueron realizados en Reino Unido, evaluando pacientes que viven en la comunidad, mientras que, cinco estudios utilizaron TTO y fueron realizados en Norte América y Asia evaluando pacientes ambulatorios en su mayoría. La descripción de estos estudios se muestra en la Tabla 2.

Es destacable notar que aquellas investigaciones que llevaron a cabo un DCE no presentaron los resultados en términos de utilidades, sino realizaron un análisis económico entre las propuestas terapéuticas, por lo tanto, estos estudios fueron excluidos de la presente revisión. Otro motivo de exclusión relevante fue el uso de viñetas durante la evaluación de TTO o SG, sin evaluar el estado propio de salud. Una lista completa de las referencias y sus motivos de exclusión se muestra como material complementario en la Tabla suplementaria 1 (Apéndice 1).

**Tabla 2.** Estudios de valoración directa en DMT2.

Referencia	Diseño de estudio	País de origen	Población estudiada / código de cohorte	n=	Estados de salud evaluados	Valoración
Matza 2007(50)	Transversal	Reino Unido	Pacientes que viven en la comunidad	129	DMT2.	SG
Boye 2010(51)	Transversal	Reino Unido	Pacientes que viven en la comunidad	151	DMT2.	SG
Tung 2005(52)	Transversal	Taiwán	Pacientes que viven en la comunidad	372	DMT2, hipoglicemia.	TTO
Hao 2020(53)	Transversal	China	Pacientes ambulatorios.	80	DMT2.	TTO
Harris 2014(54)	Transversal	Canadá	Subpoblación canadiense con DMT2, desde encuesta nacional.	331	DMT2.	TTO
Brown 2000(55) #	Transversal	Estados unidos	Pacientes ambulatorios.	292	DMT2.	TTO
Landy 2002(56) #	Transversal	Estados unidos	Pacientes ambulatorios.	267	DMT2.	TTO

DMT2 refiere a Diabetes Mellitus Tipo 2; SG a *Standard Gamble*; TTO a *Time Trade-Off*. # no meta analizado

### Características de los estudios de valoración indirecta

Un total de 69 referencias de valoración directa de los índices de utilidad fueron encontradas. La vasta mayoría utilizó el conjunto de valores obtenidos por Dolan P. en Reino Unido mediante el método de TTO(57). Este conjunto de valores fue utilizado por los estudios desarrollados en países que carecían de un conjunto de valores propio. Cinco estudios correspondieron a ensayos clínicos, los grupos intervención o control fueron considerados como un dato independiente, adicionalmente, la evaluación basal de cinco cohortes fue incluida. La descripción de estas referencias se muestra en la Tabla 3.

### Conjuntos de datos extraídos

De todos los estudios incluidos se extrajo 97 conjuntos de datos para la variable de interés primaria. De ellos, 71 corresponde a índices de utilidad de DMT2, de los cuales 38 fueron incluidos en el análisis primario y 33 en el análisis de sensibilidad. Adicionalmente, se extrajo 26 conjuntos de datos para la variable de interés primaria de complicaciones o comorbilidades de DMT2. Para seis de estas complicaciones o comorbilidades se encontró solo una referencia, por lo tanto, no fueron sintetizadas mediante metaanálisis.

Por otra parte, se extrajo 37 conjuntos de datos para la variable de interés secundaria, la reducción de utilidad. Dos de ellos fueron reducciones de utilidad de DMT2, 16 correspondieron a complicaciones o comorbilidades y 19 de ellos no fueron agrupados debido a diferencias en los métodos de evaluación de CVRS.

Luego de aplicar el algoritmo de selección de datos, solo se identificó un estudio utilizando la herramienta genérica de evaluación de CVRS SF-12, por lo que no se incluye en los análisis y fue contabilizado como excluido.

**Tabla 3.** Estudios de valoración indirecta en DMT2.

Referencia	Diseño	País	Población estudiada / código de cohorte.	n=	Estados de salud	Instrumento CVRS	Valoración
Thiel 2017(58)	Transversal, base de datos secundaria	Canadá	Evaluación inicial de cohorte "Alberta Caring for Diabetes" (ABCD).	1948	DMT2.	EQ-5D-5L	TTO(59)
Maddigan 2004b(60)	Ensayo clínico	Canadá	Grupo intervención "Diabetes Outreach Van Enhancement" (DOVE).	200	DMT2.	HUI-3	SG y VAS(61)
Maddigan 2004b(60)	Ensayo clínico	Canadá	Grupo control "Diabetes Outreach Van Enhancement" (DOVE).	172	DMT2.	HUI-3	SG y EVA(61)
Maddigan 2006a(62)	Transversal	Canadá	Encuesta de salud comunitaria canadiense (CCHS) Cycle 1.1.	5134	DMT2, Enfermedad coronaria/Enfermedad cardiovascular/ Enfermedad coronaria/Enfermedad isquémica coronaria/ Angina, Cataratas/ Ceguera/ Retinopatía diabética, Derrame cerebral.	HUI-3	SG y EVA(61)
Pan 2014(63)	Transversal	China	Paciente ambulatorio.	289	DMT2, Retinopatía unilateral, Enfermedad coronaria/Enfermedad cardiovascular/ Enfermedad	EQ-5D-5L mapeado desde EQ-5D-3L(64)	TTO(65)

Chen 2019(66) #	Ensayo clínico	China	Pacientes que viven en la comunidad de áreas rurales. Grupo intervención	213	DMT2.	coronaria/Enfermedad isquémica coronaria/Angina, Derrame cerebral.	EQ-5D-3L	TTO y EVA estandarizado (67)
Chen 2019(66) #	Ensayo clínico	China	Pacientes que viven en la comunidad de áreas rurales. Grupo control.	210	DMT2.		EQ-5D-3L	TTO y EVA estandarizado (67)
Arifin 2019(68)	Transversal	Indonesia	Pacientes ambulatorios de servicios primarios y secundarios.	907	DMT2, Complicación macrovascular, Complicación microvascular.	Complicación	EQ-5D-5L	TTO y DCE(69)
Briggs 2017(70)	Ensayo clínico	Internacional, no detallado.	Ensayo SAVOR-TIMI 53, DMT2 con historial o factores de riesgo de evento cardiovascular.	16488	DMT2, Enfermedad coronaria/Enfermedad cardiovascular/ Enfermedad coronaria/Enfermedad isquémica coronaria/Angina, Infarto al miocardio, Derrame cerebral, Hipoglicemia.	Enfermedad	EQ-5D-3L	TTO(71)
Tajima 2010(72)	Transversal	Japón	Paciente ambulatorio diagnosticado	537	Nefropatía/Falla renal.		EQ-5D-3L	TTO(73)

Sakamaki 2006(74)	Transversal	Japón	previamente con daño renal crónico. Paciente ambulatorio.	220	DMT2, Nefropatía/Falla renal, Retinopatía unilateral, Úlcera en pie/Síndrome de pie diabético.	EQ-5D-3L	TTO(7 5)
Smits 2018(76)	Transversal	Países Bajos	Estudio e-VitaDM /ZODIAC. Análisis secundario.	1035	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(7 7)
Salampessy 2015(78)	Transversal	Países Bajos	Paciente ambulatorio.	206	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(7 7)
Veldwijk 2014(79)	Transversal	Países Bajos	Paciente ambulatorio, sin complicaciones severas por DMT2.	781	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(7 7)
Koekkoek 2015(80)	Transversal	Países Bajos	Estudio Cog-ID, adultos ≥70 años, subgrupo cognición normal.	225	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(7 7)
Dudzinska 2013(81)	Transversal	Polonia	Paciente ambulatorio.	197	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(8 2)
Torre 2019(83)	Cohorte	Portugal	Pacientes que viven en la comunidad iniciando fármaco hipoglicemiante, usuarios de DPP-4.	848	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(8 4)
Torre 2019(83)	Cohorte	Portugal	Pacientes que viven en la comunidad iniciando fármaco	147	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(8 4)

Torre 2019(83)	Cohorte	Portugal		hipoglicemiante, usuarios de GLP-1. Pacientes que viven en la comunidad iniciando fármaco	308	DMT2.		EQ-5D-3L	TTO(8 4)
Wang 2016(85)	Transversal	Singapur		hipoglicemiante, usuarios de SGLT- 2. Paciente ambulatorio.	121	DMT2, Complicación macrovascular, Complicación microvascular.		EQ-5D-3L	TTO(8 6)
Lee 2012(87)	Transversal	Corea sur	del	Paciente ambulatorio.	1072	Enfermedad coronaria/Enfermedad cardiovascular/ Enfermedad coronaria/Enfermedad isquémica coronaria/ Angina, Infarto al miocardio, Derrame cerebral, Cataratas/Ceguera/Retin opatía diabética, Retinopatía unilateral.		EQ-5D-3L	TTO(8 8)
Tung 2011(89)	Transversal	Corea sur	del	Encuesta nacional de salud.	1240	DMT2.		EQ-5D-3L	TTO(9 0)
Kiadaliri 2015(91)	Transversal	Suecia		Paciente ambulatorio.	1757	DMT2.		EQ-5D-3L	TTO(9 2)

Clarke 2002(5)	Transversal	Reino Unido	Pacientes recientemente diagnosticados.	3192	DMT2, Infarto al miocardio, Enfermedad coronaria/Enfermedad cardiovascular/ Enfermedad coronaria/Enfermedad isquémica coronaria/ Angina, Derrame cerebral, Amputación, Cataratas/ Ceguera/ Retinopatía diabética.	EQ-5D-3L	TTO(57)
Malanda 2011(93)	Ensayo clínico	Reino Unido	Estudio DiGEM, paciente ambulatorio no insulino-dependiente.	40	Hipoglicemia.	EQ-5D-3L	TTO(57)
Yeo 2012(94)	Transversal	Reino Unido	Paciente ambulatorio.	160	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(57)
Currie 2006(95) #	Transversal	Reino Unido	Paciente ambulatorio.	889	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(96)
Yu 2017(97)	Ensayo clínico	Reino Unido	Grupo intervención ensayo AWARD-9, HbA1c basal de $\geq 7.0\%$ y $\leq 10.5\%$ .	150	DMT2.	EQ-5D-5L mapeado desde EQ-5D-3L(64)	TTO(96)
Yu 2017(97)	Ensayo clínico	Reino Unido	Grupo control ensayo AWARD-9, HbA1c basal de $\geq 7.0\%$ y $\leq 10.5\%$ .	150	DMT2.	EQ-5D-5L mapeado desde EQ-5D-3L(64)	TTO(96)
Matza 2017(98)	Transversal	Reino Unido	Pacientes que viven en la comunidad.	209	DMT2.	EQ-5D-5L	TTO y DCE(99)

Currie 2005(100)	Transversal	Reino Unido	Pacientes ambulatorios, "Health Outcomes Data Repository" (HODaR).	157	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(96)
Matza 2007b(101)	Transversal	Reino Unido	Pacientes que viven en la comunidad.	130	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(57)
Currie 2007(102) #	Transversal	Reino Unido	Pacientes que viven en la comunidad.	889	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(57)
Rowen 2019(103)	Transversal	Reino Unido	Pacientes que viven en la comunidad.	789	DMT2.	EQ-5D-5L	TTO y DCE(99)
Jhita 2014(104)	Transversal	Reino Unido	Pacientes que viven en la comunidad "United Kingdom Asian Diabetes Study" (UKADS), subgrupo surasiático.	1486	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(105)
Jhita 2014(104)	Transversal	Reino Unido	Pacientes que viven en la comunidad "United Kingdom Asian Diabetes Study" (UKADS), subgrupo europeos blancos.	492	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(105)
Sullivan 2016(106)	Transversal, base de datos secundaria	Estados Unidos	"Medical Expenditure Panel Survey" (MEPS) datos de 2000-2011.	20705	DMT2.	EQ-5D-3L mapeado desde SF-12	TTO(107)
Grandy 2012(108)	Cohorte	Estados Unidos	Cohorte SHIELD (población representativa).	1741	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(107)

Marrett 2009(109)	Transversal	Estados Unidos	Pacientes que viven en la comunidad, encuesta de salud y bienestar de 2007.	442	Hipoglicemia.	EQ-5D-3L	TTO(107)
Stevens 2015(110)	Transversal	Estados Unidos	Paciente ambulatorio.	540	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(107)
Shi 2014(111)	Transversal	Estados Unidos	Análisis de base de datos de "Life Sciences".	578	Hipoglicemia.	EQ-5D-3L	TTO(107)
Polonsky 2014(112)	Ensayo clínico	Estados Unidos	HbA1c >7.5% en cribado inicial, terapia dual o triple estable. Grupo insulina dos veces al día.	197	Hipoglicemia.	EQ-5D-3L	TTO(107)
Polonsky 2014(112)	Ensayo clínico	Estados Unidos	HbA1c >7.5% en cribado inicial, terapia dual o triple estable. Grupo Insulina glargina más una dosis insulina glulisina inyectable.	195	Hipoglicemia.	EQ-5D-3L	TTO(107)
Polonsky 2014(112)	Ensayo clínico	Estados Unidos	HbA1c >7.5% en cribado inicial, terapia dual o triple estable. Grupo insulina glargina más tres dosis diarias de insulina glulisina inyectable.	194	Hipoglicemia.	EQ-5D-3L	TTO(107)
Sundaram 2009(113)	Transversal	Estados Unidos	Paciente ambulatorio.	385	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(107)

Raisch 2012(114) §	Transversal	Canadá y Estados Unidos	Sub estudio de ensayo ACCORD, pacientes con riesgo de evento cardiovascular.	2053	DMT2.	HUI-3	SG y EVA(61)
Jalkanen 2019(115) §	Transversal	Finlandia	Pacientes que viven en la comunidad.	449	DMT2.	EQ-5D-5L mapeado desde EQ-5D-3L(64)	TTO(57)
Vexiau 2008(116) §	Transversal	Francia	Paciente ambulatorio.	400	DMT2, Hipoglicemia.	EQ-5D-3L	TTO(57)
Wasem 2013(117) # §	Cohorte	Alemania	Ensayo DiaRegis.	2760	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(18)
Hunger 2011(119) §	Cohorte	Alemania	Estudio "KORA-age", edades de 65-94.	798	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(18)
Kamradt 2017(120) §	Transversal	Alemania	Ensayo "GEDIMApplus", al menos dos condiciones crónicas además de DMT2.	404	DMT2, Enfermedad coronaria/Enfermedad cardiovascular/ Enfermedad coronaria/Enfermedad isquémica coronaria/ Angina.	EQ-5D-3L	TTO(18)
Pagkalos 2018(121) §	Transversal	Grecia	Paciente ambulatorio.	383	Hipoglicemia.	EQ-5D-3L	TTO(57)
Yang 2014(122) §	Cohorte	Internacion al	Estudio "A1chieve", submuestra china.	8578	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(57)
Hayes 2016(123) §	Ensayo clínico	Internacion al (20 países de	Estudio "ADVANCE", mayores de 55 al enrolar o con historia o	11081	DMT2, Enfermedad coronaria/Enfermedad cardiovascular/	EQ-5D-3L	TTO(96)

		ingreso alto y moderado en Australasia, Asia, Europa, y Norte América)	riesgo enfermedades macrovasculares.	de		Enfermedad coronaria/Enfermedad isquémica coronaria/Angina, Infarto al miocardio, Falla cardiaca congestiva, Nefropatía/Falla renal, Cataratas/ Ceguera/ Retinopatía diabética, Derrame cerebral, Amputación.		
Clarke 2009(124) §	Ensayo clínico	Internacional (Australia, Nueva Zelanda, y Finlandia)	Estudio "FIELD", pacientes con indicadores de colesterol elevado en plasma.	7348	DMT2.		EQ-5D-3L	TTO(96)
Reaney 2013(125) §	Transversal	Internacional (Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, y Suecia)	Datos basales de cohorte "CHOICE". Pacientes iniciando tratamiento inyectable, subgrupo exenatida.	1114	DMT2.		EQ-5D-3L	TTO(96)
Reaney 2013(125) §	Transversal	Internacional (Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania,	Datos basales de cohorte "CHOICE". Pacientes iniciando tratamiento inyectable, subgrupo insulina.	1274	DMT2.		EQ-5D-3L	TTO(96)

Grandy 2014(126) §	Ensayo clínico	Grecia, y Suecia) Internacional (Bulgaria, República checa, Hungría, Polonia y Suecia)	Mujeres postmenopáusicas u hombres adultos con valores de HbA1c entre 6.5–8.5%. Grupo dapagliflozina 10 mg y metformina.	89	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(57)
Grandy 2014(126) §	Ensayo clínico	Grecia, y Suecia) Internacional (Bulgaria, República checa, Hungría, Polonia y Suecia)	Mujeres postmenopáusicas u hombres adultos con valores de HbA1c entre 6.5–8.5%. Grupo placebo y metformina.	91	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(57)
Nauck 2019(127) §	Ensayo clínico	Grecia, y Suecia) Internacional (Canadá, Dinamarca, Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos, España, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos)	Ensayo “LEADER”, pacientes con riesgo elevado de enfermedades cardiovasculares. Subgrupo liraglutida subcutáneo.	1506	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(96)

Nauck 2019(127) §	Ensayo clínico	Internacion al (Canadá, Dinamarca, Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos, España, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos)	Ensayo “LEADER”, pacientes con riesgo elevado de enfermedades cardiovasculares. Subgrupo placebo.	1508	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(9 6)
Sheu 2012(128) §	Transversal	Internacion al (China, Corea del Sur, Malasia, Taiwán, y Tailandia)	Paciente ambulatorio.	2257	DMT2, Hipoglicemia.	EQ-5D-3L	TTO(9 6)
Konerding 2017(129) §	Transversal	Internacion al (Inglaterra, Finlandia, Alemania, Grecia, Países Bajos, España)	Paciente ambulatorio.	1290	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(5 7)

O'Shea 2015(130) § Redekop 2002(131) §	Transversal	Irlanda	Paciente ambulatorio.	154	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(5 7)
		Países Bajos	Submuestra de estudio "Cost of Diabetes in Europe – Type 2" (CODE-2).	1136	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(5 7)
Gorter 2008(132) §	Transversal	Países Bajos	Paciente ambulatorio, subgrupo atención primaria.	1640	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(9 6)
Gorter 2008(132) §	Transversal	Países Bajos	Paciente ambulatorio, subgrupo atención secundaria.	402	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(9 6)
Ekwunife 2016(133) §	Transversal	Níger	Paciente ambulatorio.	226	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(1 34)
Solli 2010(135) §	Transversal	Noruega	Pacientes que viven en la comunidad.	356	Derrame cerebral.	EQ-5D-3L	TTO(9 6)
Nazir 2017(136) §	Transversal	Pakistán	Paciente ambulatorio.	392	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(5 7)
Alshayban 2020(137) §	Transversal	Arabia Saudí	Paciente ambulatorio.	378	DMT2.	EQ-5D-5L	TTO y DCE(9 9)
Quah 2011(138) §	Transversal	Singapur	Paciente ambulatorio.	699	Enfermedad coronaria/Enfermedad cardiovascular/ Enfermedad coronaria/Enfermedad isquémica coronaria/ Angina, Derrame cerebral.	EQ-5D-3L	TTO(5 7)

Shim 2012(139) §	Transversal	Singapur	Paciente ambulatorio.	282	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(57)
Wang 2015(140) §	Transversal	Singapur	Paciente ambulatorio.	729	DMT2.	EQ-5D-5L mapeado desde EQ- 5D-3L(64)	TTO(96)
Burstrom 2001(141) §	Transversal	Suecia	Pacientes que viven en la comunidad.	117	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(96)
Pettersson 2010(142) §	Transversal	Suecia	Paciente ambulatorio.	412	DMT2, Hipoglicemia.	EQ-5D-3L	TTO(57)
Chang 2010(143) §	Transversal	Taiwán	Paciente ambulatorio.	498	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(96)
Sakthong 2008(144) §	Transversal	Tailandia	Paciente ambulatorio.	303	DMT2.	EQ-5D-3L	TTO(57)
Pratipanawat 2019(145) §	Transversal	Tailandia	Paciente ambulatorio.	202	Hipoglicemia.	EQ-5D-3L	TTO(105)
Wexler 2006(146) §	Transversal	Estados Unidos	Paciente ambulatorio.	909	DMT2, Complicación microvascular, Falla cardiaca congestiva, Derrame cerebral.	HUI-3	SG y EVA(61)
Zhang 2016(147) §	Ensayo clínico	Estados Unidos	Ensayo "Action for Health in Diabetes" (Look AHEAD) trial, participantes entre 45 y 75 años con valores de HbA1c <11%. Grupo intervención intensiva estilos de vida.	2570	DMT2.	HUI-3	SG y EVA(61)

Zhang 2016(147) §	Ensayo clínico	Estados Unidos	Ensayo “Action for Health in Diabetes” (Look AHEAD) trial, participantes entre 45 y 75 años con valores de HbA1c <11%. Grupo intervención intensiva estilos de vida. Grupo apoyo diabetes y educación.	2575	DMT2.	HUI-3	SG y EVA(6 1)
----------------------	-------------------	-------------------	---	------	-------	-------	---------------------

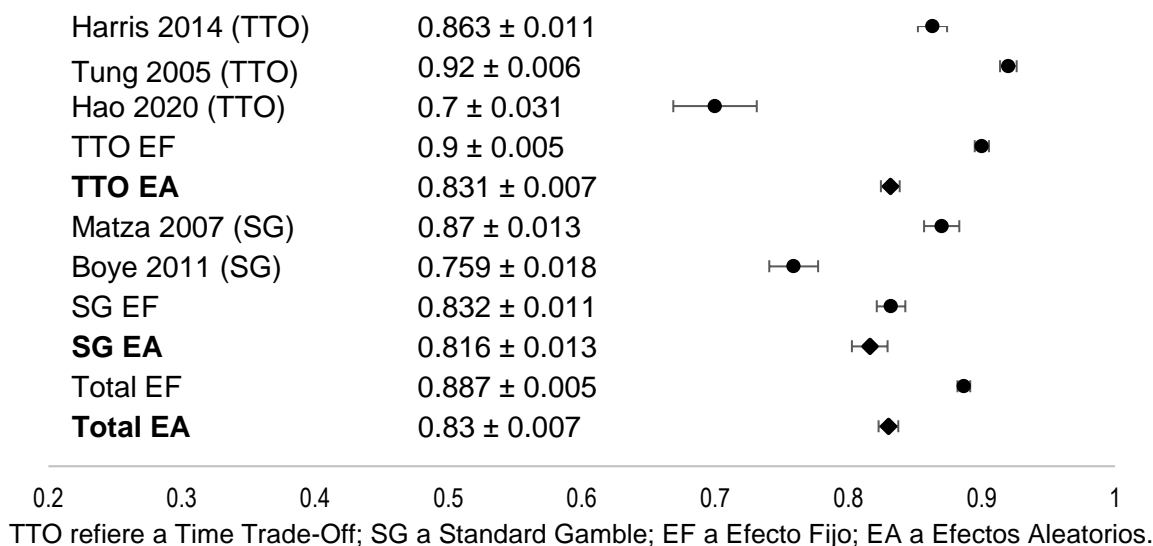
---

DMT2 refiere a Diabetes Mellitus Tipo 2; SG a *Standard Gamble*; TTO a *Time Trade-Off*; DCE a *Discrete Choice experiment*; EVA a Escala Visual Análoga. # no meta analizado; § población foránea en cálculo de índice de utilidad.

### Utilidad de DMT2: métodos de evaluación directa

Los estudios de evaluación directa de DMT2 fueron limitados, y por lo tanto los análisis deben ser considerados como exploratorios. El diagrama de efectos (*forest plot*) de la Figura 2 muestra las referencias utilizadas, el modelo de efecto fijo y el modelo de efectos aleatorios. La utilidad valorada mediante TTO fue de 0.831 (n=2, IC 95%: 0.818–0.845), mientras que cuando se valoró con SG fue de 0.816 (n=3, IC 95%: 0,790–0.842). Al combinar las utilidades obtenidas por ambos métodos se observó un valor de 0.830 (n=5, IC 95%: 0.816–0.845). Los resultados del modelo de efecto fijo mostraron una alta heterogeneidad ( $I^2 > 95\%$  en la mayoría de los casos), estos cálculos adicionales se muestran en la Tabla 4.

**Figura 2.** Estudios de valoración directa en DMT2



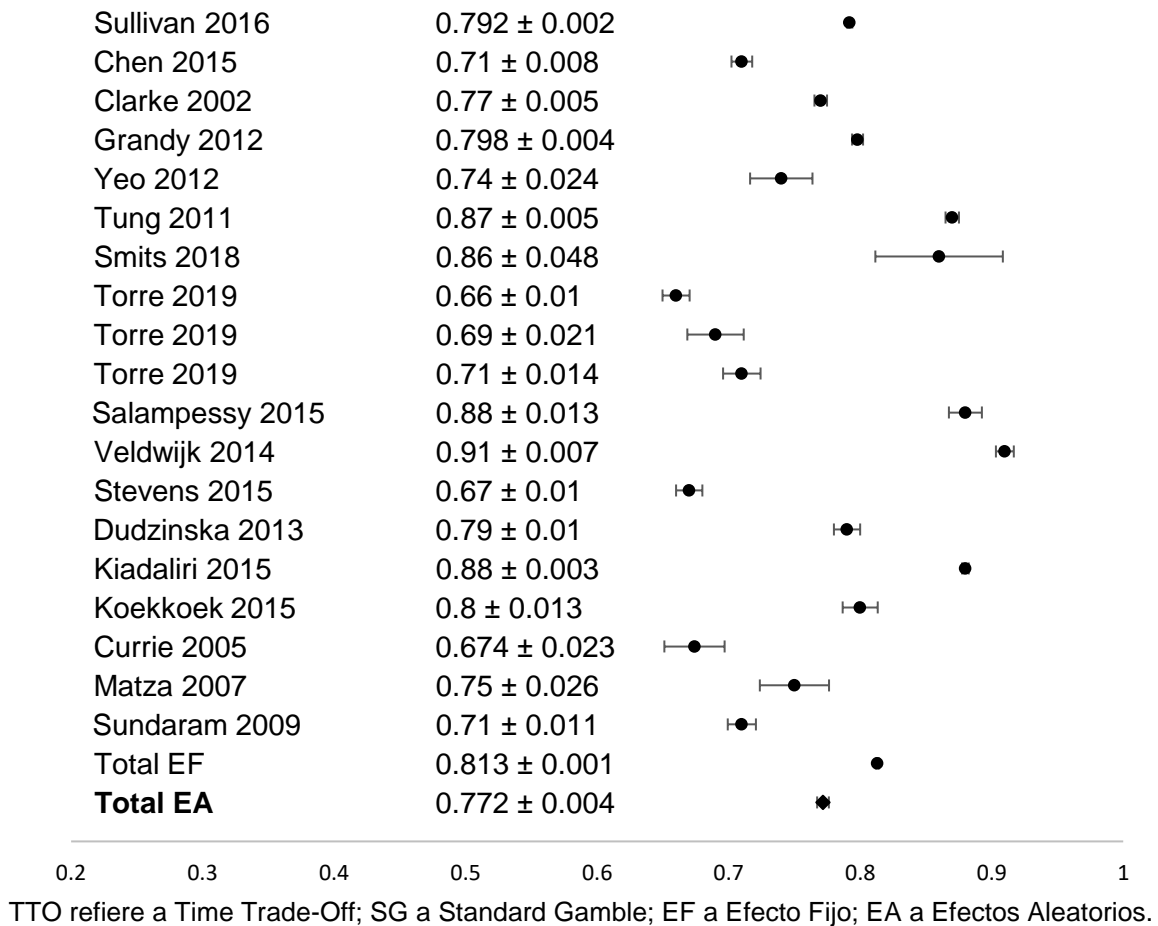
### Índices de utilidad de DMT2: valoración indirecta

Se obtuvo suficientes datos para meta analizar en las herramientas de valoración indirecta EQ-5D-3L y EQ-5D-5L, por el contrario, se identificó un número insuficiente de artículos para la herramienta HUI-3 y, por lo tanto, este análisis debe ser considerado como exploratorio. Los índices de utilidad de DMT2 obtenidos de manera indirecta variaron entre

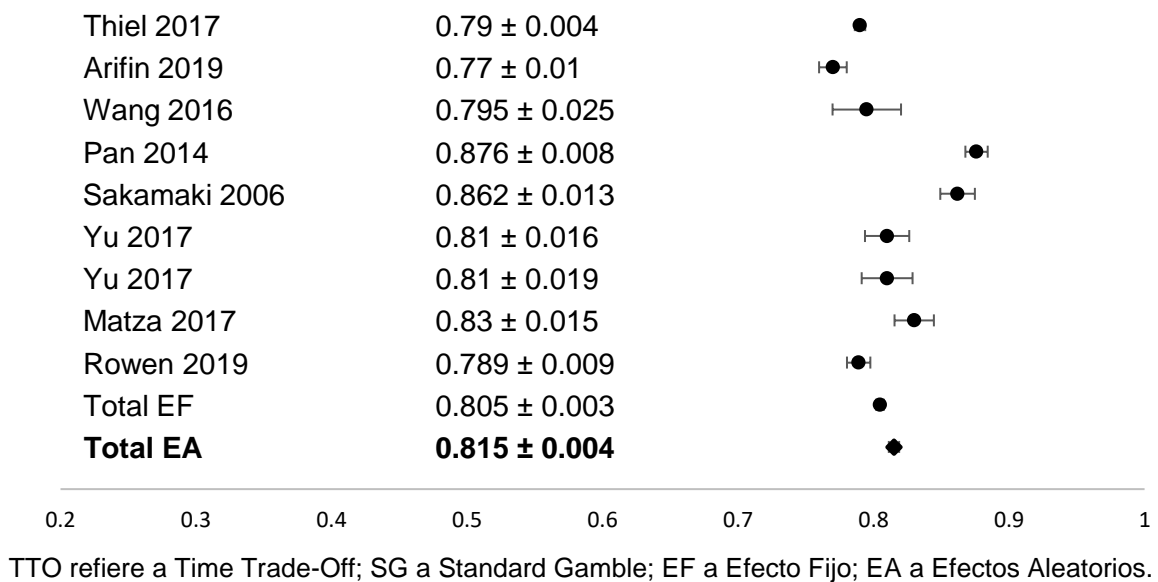
0.91 y 0.47. Los resultados del modelo de efecto fijo mostraron una alta heterogeneidad ( $I^2 < 95\%$  en la mayoría de los casos), estos cálculos adicionales se muestran en la Tabla 4.

El análisis principal del índice de utilidad obtenido a partir de la herramienta EQ-5D-3L contó con 19 conjuntos de datos, el diagrama de efectos se muestra en la Figura 3. El análisis principal del índice de utilidad obtenido a partir de la herramienta EQ-5D-5L contó con 11 conjuntos de datos, el diagrama de efectos se muestra en la Figura 4. El análisis principal del índice de utilidad obtenido a partir de la herramienta HUI-3 contó con 3 conjuntos de datos, el diagrama de efectos se muestra en la Figura 5.

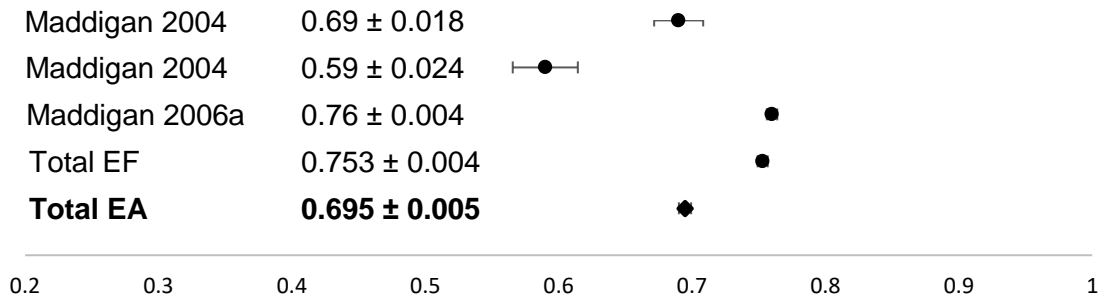
**Figura 3.** Estudios de valoración indirecta por medio de EQ-5D-3L



**Figura 4.** Estudios de valoración indirecta por medio de EQ-5D-5L



**Figura 5.** Estudios de valoración indirecta por medio de HUI-3



TTO refiere a Time Trade-Off; SG a Standard Gamble; EF a Efecto Fijo; EA a Efectos Aleatorios.

#### Análisis de sensibilidad.

El primer análisis de sensibilidad considera artículos que usaron tarifas normativas de población foránea para obtener los índices de utilidad. Se incluyó 21 estudios(116,119–125,127–130,132,133,135,136,138,139,141–145) que utilizaron EQ-5D-3L, resultando en una variación de 0.4% en el estimador a 0.773 (n=44, IC 95%: 0.766 – 0.782). Se incluyeron 3 estudios(115,137,140) que utilizaron EQ-5D-5L, resultando en una variación de 0.2% en el estimador a 0.837 (n=14, IC 95%: 0.819 – 0.855). Finalmente, se incluyeron 3 estudios(114,146,147) que utilizaron HUI-3, resultando en una variación de 10.3% en el estimador a 0.707 (n=7, IC 95%: 0.697–0.716). Estos resultados, junto con los estadígrafos de heterogeneidad, se muestran en la Tabla 4.

En segunda instancia, se realizó un análisis dejando a la referencia con mayor dispersión fuera (*leave-one-out analysis*) en los instrumentos con mayor conjunto de datos. El índice de utilidad con el instrumento EQ-5D-3L varió -0.39 a 0.768 (n=18, IC 95%: 0.759–0.777), mientras que, el índice de utilidad con el instrumento EQ-5D-5L varió 0.21% a 0.816 (n=9, IC 95%: 0.809–0.824).

**Tabla 4.** Análisis de sensibilidad de modelo de efecto fijo y modelo de efectos aleatorios

Instrumento CVRS	Valoración	n=	Modelo de efecto fijo				Modelo de efectos aleatorios				
			Utilidad estimada	IC 95%		I <sup>2</sup>	Q	Utilidad estimada	IC 95%		Tau <sup>2</sup>
Evaluación directa	TTO	3	0.900	0.890	0.911	0.968	63	0.831	0.818	0.845	0.002
	SG	2	0.832	0.811	0.853	0.959	24	0.816	0.790	0.842	0.003
	Total	5	0.887	0.877	0.896	0.966	119	0.830	0.816	0.845	0.003
EQ-5D-3L		19	0.813	0.811	0.816	0.991	2083	0.772	0.763	0.780	0.003
EQ-5D-3L**		44	0.820	0.819	0.822	0.991	5100	0.774	0.767	0.781	0.003
EQ-5D-5L		10	0.812	0.807	0.818	0.954	195	0.822	0.814	0.829	0.001
EQ-5D-5L**		13	0.819	0.814	0.823	0.948	231	0.826	0.819	0.834	0.001
HUI3		3	0.753	0.746	0.760	0.966	60	0.695	0.686	0.704	0.001
HUI3**		7	0.783	0.779	0.788	0.989	655	0.775	0.771	0.779	0.003

Estimadores de utilidad obtenidos por métodos directo e indirecto, se expone el estadígrafo de heterogeneidad I<sup>2</sup> y Q de Cochran del modelo de efecto fijo, adicionalmente el estadígrafo de heterogeneidad Tau<sup>2</sup> para el modelo de efectos aleatorios. CVRS refiere a Calidad de Vida Relacionada con Salud; IC a Intervalo de Confianza; TTO a *Time Trade-Off*; SG a *Standard Gamble*. \*\*Análisis de sensibilidad

### Índice de utilidad de complicaciones relacionadas a DMT2

Dentro de las complicaciones, se identificaron suficientes conjuntos de datos para meta analizar hipoglicemia, con índices de utilidad desde 0.68 a 0.88 utilizando como instrumento de evaluación de CVRS el EQ-5D-3L. Un número limitado de referencias fue identificado índices de utilidad para Complicación macrovascular, Enfermedad cardiaca/ enfermedad cardiovascular, Complicación microvascular, Retinopatía unilateral, estos fueron evaluados tanto con EQ-5D-3L y EQ-5D-5L y, por lo tanto, la síntesis de ellos debe considerarse como exploratoria. Los resultados del modelo de efectos aleatorios son expuestos en la Tabla 5.

### Reducción de utilidad de DMT2 y complicaciones: variable de interés secundaria

Se identificaron dos artículos que reportaron la reducción de utilidad de DMT2, utilizando como herramienta de evaluación de CVRS el EQ-5D-3L. Estos estudios fueron análisis de encuestas nacionales de salud, y los estimadores se obtuvieron por medio de modelos ordinarios de cuadrados mínimos. Esta condición tendría un impacto en la CVRS de -0.037 (IC 95%: -0.05 – -0.024), aunque este análisis debe ser considerado como exploratorio debido a la cantidad de conjuntos de datos.

Siete estados de salud de complicaciones relacionadas a la DMT2 pudieron ser agrupados: Enfermedad coronaria/ enfermedad cardiovascular, Enfermedad coronaria/ enfermedad isquémica coronaria/ angina, Infarto al miocardio, Falla cardiaca congestiva, Derrame cerebral, Cataratas/ ceguera/ retinopatía diabética, Retinopatía unilateral e Hipoglicemia. La reducción de utilidad varió entre -0.014 a -0.094, la mayoría de los intervalos de confianza fueron negativos, exceptuando la Retinopatía unilateral. La reducción de utilidad, los intervalos de confianza y el estadígrafo Tau<sup>2</sup> se exponen en la Tabla 5.

No se pudo sintetizar la variable de interés primaria (índice de utilidad) o secundaria (reducción de utilidad) en las siguientes complicaciones: Enfermedad vascular periférica,

Retinopatía bilateral, Úlcera en el pie/ síndrome de pie diabético, Amputación, Segunda amputación, Edema macular, Cetoacidosis, Acidosis láctica.

#### Valoración de calidad metodológica

La Tabla suplementaria 2 (Apéndice 2) muestra la evaluación de todos los artículos incluidos en la presente revisión. Se destaca que un 21% (16/76) de los estudios incluidos utilizaron el auto reporte de diagnóstico o no presentó los criterios diagnósticos de DMT2. Por otro lado, 67% (51/76) presentó claramente los criterios de inclusión y exclusión de la muestra, 88% (66/76) indicó el método de selección de los participantes (muestreo) y el 72% indicó la tasa de respuesta y la integridad de la recopilación de los datos.

**Tabla 5.** Índice de utilidad y reducción de utilidad en DMT2 y complicaciones relacionadas

	Instrumento CVRS	n=	Índice de utilidad	IC 95%	Tau <sup>2</sup>	Instrumento CVRS	n=	Reducción de utilidad	IC 95%	Tau <sup>2</sup>
T2DM	EQ-5D-3L	19	0.772	0.763 – 0.78	0.003	EQ-5D-3L	2	-0.037	-0.05 – -0.024	0.000
<b>Complicaciones</b>										
Complicación macrovascular	EQ-5D-5L	2	0.762	0.715 – 0.809	0.001		0			
E. cardíaca, e. cardiovascular	EQ-5D-3L	2	0.739	0.709 – 0.77	0.001	EQ-5D-3L	3	-0.052	-0.069 – -0.036	0.000
Infarto al miocardio	NMA	1				EQ-5D-3L	3	-0.026	-0.042 – -0.011	0.001
Falla cardíaca congestiva	NMA	0				EQ-5D-3L	2	-0.053	-0.072 – -0.034	0.000
Derrame cerebral	EQ-5D3L	1			0.000	EQ-5D-3L	5	-0.094	-0.113 – -0.075	0.001
Complicación microvascular	EQ-5D-5L	2	0.761	0.72 – 0.802	0.000	NMA	1			
Catarata, ceguera o retinopatía diabética	NMA	0				EQ-5D-3L	2	-0.030	-0.044 – -0.015	0.000
Retinopatía unilateral	EQ-5D-5L	3	0.843	0.826 – 0.859	0.000	EQ-5D-3L	2	-0.014	-0.03 – 0.002	0.000
Hipoglicemia	EQ-5D-3L	5	0.755	0.735 – 0.776	0.006	EQ-5D-3L	3	-0.020	-0.039 – -0.002	0.000

Estimadores de reducción de utilidad obtenidos mediante el modelo de efectos aleatorios. Se expone el estadígrafo de heterogeneidad Tau<sup>2</sup>. CVRS refiere a Calidad de Vida Relacionada con Salud; IC a Intervalo de Confianza; DMT2 a diabetes mellitus tipo 2; NMA a no meta analizado.

## DISCUSIÓN

Esta investigación tuvo como objetivo sintetizar los índices de utilidad de personas con DMT2 y complicaciones relacionadas, reportadas entre diferentes métodos de elicitación, incluyendo las aproximaciones de valoración directa e indirecta. Es reconocido que los distintos métodos de evaluación de CVRS tienen un impacto sustancial en las estimaciones de la utilidad, contribuyendo a una alta heterogeneidad y, finalmente, impactando significativamente en los metaanálisis y meta-regresiones(148), por lo que se siguió una aproximación por subgrupos para los resultados.

Cuando se evalúan los índices de utilidad de manera directa a través de los métodos SG y TTO, en conjunto, la media estimada es de 0.830 (IC 95%: 0.816 – 0.845). Al ser evaluados de manera indirecta se comprobó un rango amplio de valores, donde el índice de utilidad de DMT2 estimado por medio del instrumento EQ-5D-5L es de 0.815 (IC 95%: 0.808 – 0.823), muy cercano a la valoración directa.

Esto se contrasta con el índice de utilidad de DMT2 evaluado por los métodos indirectos EQ-5D-3L de 0.772 (IC 95%: 0.763-0.780) y HUI-3 de 0.695 (IC 95%: 0.686 – 0.704). Similar a lo que ocurre en la estimación de índices de utilidad de patologías cardiovasculares, los métodos indirectos mostraron ser sistemáticamente menores a los de valoración directa(149).

De manera alternativa, el impacto relativo de la DMT2 en el estado de salud, valorado como reducción de utilidad por medio del instrumento EQ-5D-3L fue de -0.03 (IC 95%: -0.05 – -0.024). Si bien la estimación de la diferencia mínima clínicamente importante para este instrumento ha sido un desafío importante, esta se ha estimado por Coretti et al. (2014)(150) en un rango de 0.03 a 0.52, y también por Walters y Brazier (2005)(151) en un rango de

0.011 a 0.141. Aunque en ambos casos los rangos son amplios, el impacto estimado en esta investigación clínicamente relevante.

Como comparación generalizada, el índice de utilidad de personas con T2DM sería menor al índice de utilidad de población general de un rango etario similar en Estados Unidos (0,85, IC 95%: 0.848 – 0.852)(152), Inglaterra (0.84, IC 95%: 0.82 – 0.86)(153) y Corea (0,9, IC 95%: 0.884 – 0.915)(90) valorados con EQ-5D-3L.

Para poner esto en perspectiva, los índices de utilidad de personas con T2DM (cuando se valora con EQ-5D-3L), serían comparables al cáncer de vejiga en pacientes entre 55-64 años (índice de utilidad de 0,778)(154), trastorno tiroideo con una edad media de 61 años (índice de utilidad de 0,783)(155), osteoartritis en personas de 65 años o más (índice de utilidad de 0,78)(156), o úlcera gástrica (índice de utilidad de 0,77)(157). Aunque, esta comparación debe ser tomada con mucha cautela ya que no existen metaanálisis de estas patologías que permitan una comparación más directa.

Respecto a los índices de utilidad de las complicaciones de pacientes con DMT2, se observó que los valores fueron menores a los estimados para población con DMT2. En general, la reducción de los índices de utilidad se encontró entre -0.014 a -0.094, por lo que todos tendrían un impacto clínicamente significativo bajo los mismos parámetros descritos anteriormente. La complicación con un mayor impacto correspondió al Derrame cerebral, con una reducción de -0.094 (IC 95%: -0.113 – -0.075), seguido de Falla cardiaca congestiva con una reducción de -0.053 (IC 95%: -0.072 – -0.034) y Enfermedad cardiaca/enfermedad cardiovascular con una reducción de -0.046 (IC 95%: -0.066 – -0.026).

Una excepción a esta tendencia se observó en la Retinopatía unilateral, donde el índice de utilidad de 0.843 (EQ-5D-5L) fue mayor al de pacientes con DMT2 y el intervalo de confianza de la reducción de utilidad fue positivo (IC 95%: -0.03 – 0.02). Esto puede ser

explicado por la aparición temprana de lesiones mínimas en la retina, incluso años antes del diagnóstico de DMT2(158), lo que podría llevar a una cuidadosa observación médica en pacientes más jóvenes, un control adecuado y, como consecuencia podría reducir el riesgo de retinopatía diabética(159) y otras complicaciones.

Recientemente, Mok et al. (2021)(42) implementaron una meta regresión en índices de utilidad de personas con T2DM en la población del este y sur de Asia, lo que brinda una idea del efecto de diferentes variables. Concluyeron que la DMT2 y las complicaciones relacionadas tendrían un impacto menor en la CVRS en comparación con la población europea, aunque para esta comparación se consideró la tabla de referencia otorgada por Beaudet et al.(39) que fue construida utilizando una única referencia por cada estimador (i.e. la referencia con menor error estándar para cada complicación). En contraste con nuestros resultados, los HSUV de complicaciones como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e hipoglicemia son similares a los de la población occidental(42). Del mismo modo, se muestran algunas diferencias de los índices de utilidad de algunas complicaciones provenientes de los instrumentos genéricos de evaluación de CVRS, lo que refuerza un análisis por subgrupo o, en el mejor de los casos, implementando un mapeo de estos instrumentos para estandarizar las unidades.

Una de las ventajas de esta investigación es que se cubrió una variedad de índices de utilidad evaluados por TTO, SG o medidas indirectas y fueron sintetizados utilizando un enfoque simple, entregando una lista completa de valores agrupados. Así, se proporciona a modelistas y analistas toda la información para que decidan los valores más adecuados y adapten las entradas de acuerdo con las diferentes pautas locales de ETESA. Sin embargo, algunas de las complicaciones de DMT2 aún se encuentran poco estudiadas y, por lo tanto, no se encontraron suficientes datos para ser agrupadas.

Entre las limitaciones de esta revisión se encuentra el que no se recurrió a otras fuentes diferentes del repositorio de Medline y ScHARRHUD. Tampoco se realizó una búsqueda en literatura gris ni en trabajos inéditos. Además, la ausencia de datos o, diferencias en la operacionalización (por ejemplo, como promedio o número de comorbilidades) no permitieron explorar las covariables a través del análisis de tipo meta regresión, ya que este es un obstáculo importante para satisfacer los supuestos subyacentes de linealidad o normalidad.

Otra limitación para el análisis metodológico de los artículos incluidos consiste en que los índices de utilidad de ensayos clínicos son reportados en material suplementario o como un análisis secundario en un nuevo artículo(160), por lo tanto, la información metodológica, en general, es parcial. Esto se extiende a las cohortes, donde se publica un artículo previo con el protocolo de seguimiento con la información metodológica más relevante. Adicionalmente, la falta de un instrumento estandarizado ha sido reconocido previamente identificado como una dificultad en la evaluación de riesgo de sesgo y calidad metodológica en este tipo de estudios(161,162). Debido a esto se decidió utilizar la herramienta de AHRQ

#### Consideraciones finales

Se ha reconocido que los datos ideales para la toma de decisiones deben ser específicos de cada país y deben considerar la fecha de publicación, el método de obtención de índices de utilidad y la presencia de comorbilidades relevantes(163). La mayoría de los valores de referencia en los estudios incluidos en esta revisión fueron obtenidos mediante el método TTO.

Se ejecutó el análisis principal sobre los índices de utilidad de estudios que a su vez utilizaron valores de referencia de población en el mismo país, esto considerando la influencia de los conjuntos de valores extranjeros en el resultado(129,144). Estas

diferencias podrían deberse, posiblemente, a diferencias metodológicas y características propias de cada país que podrían afectar la percepción de salud, y por lo tanto sus preferencias(164). Sin embargo, encontramos diferencias mínimas en nuestro análisis de sensibilidad, lo que indicaría que los valores de referencia de población extranjera podrían considerarse en la caracterización de índice de utilidad de pacientes con DMT2.

La información recopilada en este estudio mostró una alta heterogeneidad. Los estimadores, tanto de la variable de interés primaria como secundaria, provenientes de diferentes artículos fueron obtenidos a partir de modelos de mínimos cuadrados ordinarios o de efectos lineales multinivel con una amplia variedad de ajustes, por lo que no todos los artículos tienen en cuenta el impacto de variables como la edad, número de complicaciones, tiempo desde el diagnóstico y tratamiento entre otras. Aunque se observó una alta heterogeneidad, la cantidad fue similar independiente del método de evaluación de CVRS o valoración directa ( $\tau^2 \approx 0,003$ , calculado a partir del error estándar).

De la misma manera, en la mayoría de los casos el diagnóstico se hizo a partir de la historia clínica o desde la ficha clínica del paciente, una minoría de estudios utilizó criterios estandarizados como la CIE-9, la CIE-10, la Asociación Americana de Diabetes o la Organización Mundial de la Salud. De igual forma, el tiempo desde el diagnóstico de DMT2 rara vez se informó, esta es una variable clave ya que la progresión de la patología conlleva a más complicaciones y disminuye aún más la CVRS, en este sentido, 5 años de DM2 podrían tener un impacto de -0,03 (95% CI: -0,035 - -0,026) en el índice de utilidad de esta población(123). Abordar el tiempo transcurrido desde el diagnóstico podría ayudar a comprender mejor el impacto de las diferentes complicaciones en un paciente con DMT2.

## **CONCLUSIÓN**

Esta revisión sistematizada de la literatura agrupó los índices de utilidad de personas con DMT2 valorados por métodos directos, HUI-3, EQ-5D-3L y el más nuevo EQ-5D-5L de manera pormenorizada. Los resultados muestran que la DMT2 tiene un índice de utilidad menor comparado con población general, y las diversas complicaciones relacionadas tienen un impacto negativo en la CVRS.

Encontramos posibles diferencias en los índices de utilidad obtenidos con métodos directos e indirectos. No obstante, los índices de utilidad observados en los estudios que utilizaron EQ-5D-5L parecen comparables a los que valoraron utilidades de manera directa. Adicionalmente, estas estimaciones diferirían mínimamente cuando se utilizan conjuntos de valores de población foránea, lo que la convierte en una alternativa sólida para evaluar a los pacientes con DMT2. Es fundamental seguir explorando el impacto de la DMT2 y las diversas complicaciones relacionadas, ya que esta condición es una de las enfermedades crónicas más importantes.

## REFERENCIAS

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019;157:107843. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
2. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;18(2):117–24.
3. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):110–6.
4. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, Sattar N, Rutter MK, et al. Life expectancy and cause-specific mortality in type 2 diabetes: A population-based cohort study quantifying relationships in ethnic subgroups. *Diabetes Care*. 2017;40(3):338–45.
5. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making*. 2002;22(4):340–9.
6. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2016;12(10):566–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.86>

7. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* julio de 2018;21(7):881–90.
8. Ulrich S, Holle R, Wacker M, Stark R, Icks A, Thorand B, et al. Cost burden of type 2 diabetes in Germany: Results from the population-based KORA studies. *BMJ Open.* 2016;6(11).
9. Pan American Health Organization. Health Technology Assessment [Internet]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/topics/health-technology-assessment>
10. World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
11. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 9th ed. Brussels; 2019. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>
12. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* [Internet]. 8 de octubre de 2016;388(10053):1659–724. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8)
13. Chile Ministerio de Salud. Primeros resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 [Internet]. 2017. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>
14. Departamento de Estadísticas e Información de Salud. Indicadores básicos de salud Chile 2017 [Internet]. Disponible en: <https://repositoriodeis.minsal.cl/Deis/indicadores/IBS 2017.pdf>

15. Gobierno de Chile. Estrategia Nacional de Salud Para el cumplimiento de los Objetivos Sanitarios de la Década 2011-2020 [Internet]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/c4034eddbc96ca6de0400101640159b8.pdf>
16. Superintendencia de Salud, Ministerio de Salud. Problema de Salud N°7: Diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. Disponible en: <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-article-581.html>
17. Ministerio de Salud. Examen de Medicina Preventiva [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www.minsal.cl/examen-medicina-preventiva/>
18. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2 2016-2017 [Internet]. Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2018/01/DIABETES-MELLITUS-TIPO-2-1.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/01/DIABETES-MELLITUS-TIPO-2-1.pdf)
19. Bommer C, Sagalova V, Heesemann E, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care*. 2018;41(5):963–70.
20. Espinoza MA. Evaluación Económica para la toma de decisiones sobre cobertura en salud: ¿qué debe saber el profesional de la salud? *Rev Chil Cardiol*. 2017;36(2):144–53.
21. Gagnon MP, Desmartis M, Poder T, Witteman W. Effects and repercussions of local/hospital-based health technology assessment (HTA): A systematic review. *Syst Rev*. 2015;3(1):1–14.
22. Gray E, Lorgelly PK. Health economics education in undergraduate medical degrees: An assessment of curricula content and student knowledge. *Med Teach*.

2010;32(5):392–9.

23. Drummond MF, Drummond MFM, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* [Internet]. Oxford University Press; 2005. (Oxford medical publications). Disponible en: <https://books.google.cl/books?id=xyPLJliEn7cC>
24. Brazier J, Ratcliffe J, Saloman J, Tsuchiya A. *Measuring and Valuing Health Benefits for Economic Evaluation* [Internet]. Oxford, UK: Oxford University Press; 2016. Disponible en: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198725923.001.0001/med-9780198725923>
25. Rowen D, Azzabi Zouraq I, Chevrou-Severac H, van Hout B. International Regulations and Recommendations for Utility Data for Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics*. 2017;35:11–9.
26. Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. A review. *J Health Econ*. 1986;5(1):1–30.
27. Torrance GW. Social preferences for health states: An empirical evaluation of three measurement techniques. *Socioecon Plann Sci* [Internet]. 1976;10(3):129–36. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0038012176900367>
28. EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy (New York)* [Internet]. diciembre de 1990;16(3):199–208. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0168851090904219>
29. Anderson JP, Kaplan RM, Berry CC, Bush JW, Rumbaut RG. Interday reliability of function assessment for a health status measure. The Quality of Well-Being scale.

Med Care. noviembre de 1989;27(11):1076–83.

30. Diener E, Seligman MEP. Beyond Money: Toward an Economy of Well-Being. Psychol Sci Public Interes [Internet]. 2004;5(1):1–31. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2004.00501001.x>
31. Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. The Health Utilities Index (HUI®): concepts, measurement properties and applications. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2003;1(1):54. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-54>
32. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual life Res an Int J Qual life Asp Treat care Rehabil. diciembre de 2011;20(10):1727–36.
33. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. J Health Econ [Internet]. 2002;21(2):271–92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629601001308>
34. Maxwell A, Özmen M, Iezzi A, Richardson J. Deriving population norms for the AQoL-6D and AQoL-8D multi-attribute utility instruments from web-based data. Qual life Res an Int J Qual life Asp Treat care Rehabil. diciembre de 2016;25(12):3209–19.
35. Janssen MF, Lubetkin EI, Sekhobo JP, Pickard AS. The use of the EQ-5D preference-based health status measure in adults with Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med [Internet]. abril de 2011;28(4):395–413. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2010.03136.x/abstract>
36. Hogg FRA, Peach G, Price P, Thompson MM, Hinchliffe RJ. Measures of health-related quality of life in diabetes-related foot disease: A systematic review. Vol. 55, Diabetologia. 2012. p. 552–65.

37. Freemantle N, Evans M, Christensen T, Wolden ML, Bjorner JB. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab.* junio de 2013;15(6):564–71.
38. Yoon U, Kwok LL, Magkidis A. Efficacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in patients with impaired glucose tolerance: a systematic review of randomized controlled trials. *Metabolism.* febrero de 2013;62(2):303–14.
39. Beaudet A, Clegg J, Thuresson P-O, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health.* junio de 2014;17(4):462–70.
40. Brennan VK, Mauskopf J, Colosia AD, Copley-Merriman C, Hass B, Palencia R. Utility estimates for patients with Type 2 diabetes mellitus after experiencing a myocardial infarction or stroke: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* febrero de 2015;15(1):111–23.
41. Zhou T, Guan H, Yao J, Xiong X, Ma A. The quality of life in Chinese population with chronic non-communicable diseases according to EQ-5D-3L: a systematic review. *Qual Life Res* [Internet]. 2018;27(11):2799–814. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-018-1928-y>
42. Mok CH, Kwok HHY, Ng CS, Leung GM, Quan J. Health State Utility Values for Type 2 Diabetes and Related Complications in East and Southeast Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Heal* [Internet]. 2021; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.12.019>
43. Yi Y, Philips Z, Bergman G, Burslem K. Economic models in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(9):2105–18.

44. Zeng X, Zhang Y, Kwong JSW, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: A systematic review. *J Evid Based Med.* 2015;8(1):2–10.
45. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)* [Internet]. Cochrane. 2019. Disponible en: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
46. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177–88.
47. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* septiembre de 2003;327(7414):557–60.
48. Borenstein M, Hedges L, Rothstein H. *Meta-analysis: Fixed effect vs. random effects.* *Meta-analysis com* [Internet]. 2007; Disponible en: [https://www.meta-analysis.com/downloads/M-a\\_f\\_e\\_v\\_r\\_e\\_sv.pdf](https://www.meta-analysis.com/downloads/M-a_f_e_v_r_e_sv.pdf)
49. Walker D, Fox-Rushby JA. Allowing for uncertainty in economic evaluations. *Health Policy Plan.* 2001;16(4):435–43.
50. Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res.* septiembre de 2007;16(7):1251–65.
51. Boye KS, Matza LS, Walter KN, Al. E. Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. *Eur J Heal Econ* [Internet]. junio de 2010;12(3):219–30. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-010-0224-8>

52. Tung T-H, Chen S-J, Lee F-L, Liu J-H, Lin C-H, Chou P. A community-based study for the utility values associated with diabetic retinopathy among type 2 diabetics in Kinmen, Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract.* junio de 2005;68(3):265–73.
53. Hao S, Heintz E, Helgesson G, Langenskiold S, Chen J, Burstrom K. Influence of elicitation procedure and phrasing on health state valuations in experience-based time trade-off tasks among diabetes patients in China. *Qual Life Res.* enero de 2020;29(1):289–301.
54. Harris S, Mamdani M, Galbo-Jorgensen CB, Bogelund M, Gundgaard J, Groleau D. The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. *Can J diabetes.* febrero de 2014;38(1):45–52.
55. Brown GC, Brown MM, Sharma S, Brown H, Gozum M, Denton P. Quality of life associated with diabetes mellitus in an adult population. *J Diabetes Complications.* 2000;14(1):18–24.
56. Landy J, Stein J, Brown MM, Brown GC, Sharma S. Patient, community and clinician perceptions of the quality of life associated with diabetes mellitus. *Med Sci Monit.* agosto de 2002;8(8):CR543-8.
57. Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. The time trade-off method: Results from a general population study. *Health Econ.* 1996;5(2):141–54.
58. Thiel DM, Al Sayah F, Vallance JK, Johnson ST, Johnson JA. Association between Physical Activity and Health-Related Quality of Life in Adults with Type 2 Diabetes. *Can J diabetes.* febrero de 2017;41(1):58–63.

59. Xie F, Pullenayegum E, Bansback N, Bryan S, Ohinmaa A, Poissant L, et al. A Time Trade-off-derived Value Set of the EQ-5D-5L for Canada. *Med Care*. 2016;54(1):98–105.
60. Maddigan SL, Majumdar SR, Guirguis LM, Lewanczuk RZ, Lee TK, Toth EL, et al. Improvements in patient-reported outcomes associated with an intervention to enhance quality of care for rural patients with type 2 diabetes: results of a controlled trial. *Diabetes Care*. junio de 2004;27(6):1306–12.
61. Feeny D, Furlong W, Torrance GW, Goldsmith CH, Zhu Z, DePauw S, et al. Multiattribute and single-attribute utility functions for the Health Utilities Index Mark 3 system. *Med Care*. 2002;40(2):113–28.
62. Maddigan SL, Feeny DH, Majumdar SR, Farris KB, Johnson JA. Health Utilities Index mark 3 demonstrated construct validity in a population-based sample with type 2 diabetes. *J Clin Epidemiol*. mayo de 2006;59(5):472–7.
63. Pan C-W, Sun H-P, Wang X, Ma Q, Xu Y, Luo N, et al. The EQ-5D-5L index score is more discriminative than the EQ-5D-3L index score in diabetes patients. *Qual Life Res*. julio de 2014;24(7):1767–74.
64. Van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Heal* [Internet]. 2012;15(5):708–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.02.008>
65. Liu GG, Wu H, Li M, Gao C, Luo N. Chinese Time Trade-Off Values for EQ-5D Health States. *Value Heal* [Internet]. 2014;17(5):597–604. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2014.05.007>

66. Chen S, Burstrom B, Sparring V, Qian D, Burstrom K. Differential Impact of an Education-Based Intervention for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Rural China. *Int J Environ Res Public Health*. julio de 2019;16(15).
67. Sun S, Chen J, Kind P, Xu L, Zhang Y, Burström K. Experience-based VAS values for EQ-5D-3L health states in a national general population health survey in China. *Qual Life Res*. 2015;24(3):693–703.
68. Arifin B, Idrus LR, van Asselt ADI, Purba FD, Perwitasari DA, Thobari JA, et al. Health-related quality of life in Indonesian type 2 diabetes mellitus outpatients measured with the Bahasa version of EQ-5D. *Qual Life Res*. mayo de 2019;28(5):1179–90.
69. Purba FD, Hunfeld JAM, Iskandarsyah A, Fitriana TS, Sadarjoen SS, Ramos-Goñi JM, et al. The Indonesian EQ-5D-5L Value Set. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(11):1153–65.
70. Briggs AH, Bhatt DL, Scirica BM, Raz I, Johnston KM, Szabo SM, et al. Health-related quality-of-life implications of cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes mellitus: A subanalysis from the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. *Diabetes Res Clin Pract*. agosto de 2017;130:24–33.
71. Szende A, Oppe M, Devlin N. EQ-5D Value Sets: Inventory, Comparative Review and User Guide. 2007.
72. Tajima Kondo,M., Kai,H., Saito,C., Okada,M., Takahashi,H., Doi,M., Tsuruoka,S., Yamagata,K. R. Measurement of health-related quality of life in patients with chronic kidney disease in Japan with EuroQol (EQ-5D). *Clin Exp Nephrol [Internet]*.

2010;14(4):340–8.

Disponible

en:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10157-010-0304-1.pdf>

73. Tsuchiya A, Ikeda S, Ikegami N, Nishimura S, Sakai I, Fukuda T, et al. Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. *Health Econ.* junio de 2002;11(4):341–53.
74. Sakamaki H, Ikeda S, Ikegami N, Uchigata Y, Iwamoto Y, Origasa H, et al. Measurement of HRQL using EQ-5D in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan. *Value Health.* 2006;9(1):47–53.
75. Ikeda S, Ikegami N. *The QOL Measurement Handbook.* Tokyo Igaku-Shoin (in Japanese).
76. Smits KPJ, Sidorenkov G, Kleefstra N, Hendriks SH, Bouma M, Meulepas M, et al. Is guideline-adherent prescribing associated with quality of life in patients with type 2 diabetes? *PLoS One.* 2018;13(8):e0202319.
77. Lamers LM, Stalmeier PFM, McDonnell J, Krabbe PFM, van Busschbach JJ. Measuring the quality of life in economic evaluations: the Dutch EQ-5D tariff. *Ned Tijdschr Geneeskd* [Internet]. 2005;149(28):1574–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16038162>
78. Salampessy BH, Veldwijk J, Jantine Schuit A, van den Brekel-Dijkstra K, Neslo REJ, Ardine de Wit G, et al. The Predictive Value of Discrete Choice Experiments in Public Health: An Exploratory Application. *Patient.* diciembre de 2015;8(6):521–9.
79. Veldwijk J, Lambooij MS, de Bekker-Grob EW, Smit HA, de Wit GA. The effect of including an opt-out option in discrete choice experiments. *PLoS One.* 2014;9(11):e111805.

80. Koekkoek PS, Biessels GJ, Kooistra M, Janssen J, Kappelle LJ, Rutten GEHM. Undiagnosed cognitive impairment, health status and depressive symptoms in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1217–22.
81. Dudzinska M, Tarach JS, Zwolak A, Kurowska M, Malicka J, Smolen A, et al. Type 2 diabetes mellitus in relation to place of residence: evaluation of selected aspects of socio-demographic status, course of diabetes and quality of life--a cross-sectional study. *Ann Agric Environ Med*. 2013;20(4):869–74.
82. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV. Valuation of EQ-5D health states in Poland: First TTO-based social value set in central and Eastern Europe. *Value Heal*. 2010;13(2):289–97.
83. Torre C, Guerreiro J, Longo P, Raposo JF, Leufkens H, Martins AP. Health-related quality of life in adults with type 2 diabetes mellitus starting with new glucose lowering drugs: An inception cohort study. *Prim Care Diabetes*. junio de 2019;13(3):221–32.
84. Ferreira LN, Ferreira PL, Pereira LN, Oppe M. The valuation of the EQ-5D in Portugal. *Qual Life Res*. 2014;23(2):413–23.
85. Wang P, Luo N, Tai ES, Thumboo J. The EQ-5D-5L is More Discriminative Than the EQ-5D-3L in Patients with Diabetes in Singapore. *Value Heal Reg issues*. mayo de 2016;9:57–62.
86. Luo N, Wang P, Thumboo J, Lim YW, Vrijhoef HJM. Valuation of EQ-5D-3L health states in Singapore: Modeling of time trade-off values for 80 empirically observed health states. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(5):495–507.
87. Lee Song KH, Noh JH, Choi YJ, Jo MW, Lee WJ, Je W, et al. Health-related quality of life using the EuroQol 5D questionnaire in Korean patients with type 2 diabetes. *J*

Korean Med Sci. marzo de 2012;27(3):255–60.

88. Jo MW, Yun SC, Lee S II. Estimating quality weights for EQ-5D health states with the time trade-off method in South Korea. *Value Heal.* 2008;11(7):1186–9.
89. Tung TH, SJ C, FL L, JH L, CH L, P C. The Relationship between Diabetes Mellitus and Health-Related Quality of Life in Korean Adults: The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2007-2009). *Diabetes Metab J* [Internet]. 2011;35(6):587–94. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4093/dmj.2011.35.6.587>
90. Lee YK, Nam HS, Chuang LH, Kim KY, Yang HK, Kwon IS, et al. South Korean time trade-off values for EQ-5D health states: Modeling with observed values for 101 health states. *Value Heal* [Internet]. 2009;12(8):1187–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00579.x>
91. Kiadaliri AA, Eliasson B, Gerdtham U-G. Does the choice of EQ-5D tariff matter? A comparison of the Swedish EQ-5D-3L index score with UK, US, Germany and Denmark among type 2 diabetes patients. *Health Qual Life Outcomes.* septiembre de 2015;13:145.
92. Burström K, Sun S, Gerdtham UG, Henriksson M, Johannesson M, Levin LÅ, et al. Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states. *Qual Life Res.* 2014;23(2):431–42.
93. Malanda UL, Bot SD, French DP, Kostense PJ, Wade AN, Dekker JM, et al. Experience of hypoglycaemia is associated with changes in beliefs about diabetes in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med.* noviembre de 2011;28(11):1395–400.
94. Yeo ST, Edwards RT, Fargher EA, Luzio SD, Thomas RL, Owens DR. Preferences

of people with diabetes for diabetic retinopathy screening: a discrete choice experiment. *Diabet Med.* julio de 2012;29(7):869–77.

95. Currie CJ, Poole CD, Woehl A, Morgan CL, Cawley S, Rousculp MD, et al. The health-related utility and health-related quality of life of hospital-treated subjects with type 1 or type 2 diabetes with particular reference to differing severity of peripheral neuropathy. *Diabetologia.* octubre de 2006;49(10):2272–80.
96. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care.* noviembre de 1997;35(11):1095–108.
97. Yu M, Brunt K Van, Milicevic Z, Varnado O, Boye KS. Patient-reported Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Dulaglutide Added to Titrated Insulin Glargine (AWARD-9). *Clin Ther.* noviembre de 2017;39(11):2284–95.
98. Matza LS, Boye KS, Stewart KD, Davies EW, Paczkowski R. Health state utilities associated with attributes of weekly injection devices for treatment of type 2 diabetes. *BMC Health Serv Res.* noviembre de 2017;17(1):774.
99. Devlin NJ, Shah KK, Feng Y, Mulhern B, van Hout B. Valuing health-related quality of life: An EQ-5D-5L value set for England. *Heal Econ (United Kingdom).* 2018;27(1):7–22.
100. Currie CJ, McEwan P, Peters JR, Patel TC, Dixon S. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): Descriptive analysis from the first 20,000 subjects. *Value Heal.* 2005;8(5):581–90.
101. Matza LS, Boye KS, Yurgin N. Validation of two generic patient-reported outcome measures in patients with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes.* julio de

2007;5:47.

102. Currie CJ, Poole CD, Woehl A, Morgan CL, Cawley S, Rousculp MD, et al. The financial costs of healthcare treatment for people with Type 1 or Type 2 diabetes in the UK with particular reference to differing severity of peripheral neuropathy. *Diabet Med.* febrero de 2007;24(2):187–94.
103. Rowen D, Carlton J, Elliott J. PROM Validation Using Paper-Based or Online Surveys: Data Collection Methods Affect the Sociodemographic and Health Profile of the Sample. *Value Health.* agosto de 2019;22(8):845–50.
104. Jhita T, Petrou S, Gumber A, Szczepura A, Raymond NT, Bellary S. Ethnic differences in health related quality of life for patients with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes.* junio de 2014;12:83.
105. Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. A social tariff for EuroQol: results from a UK general population survey. *Work Pap [Internet].* 1995;(May 2014). Disponible en: <http://ideas.repec.org/p/chy/respap/138chedp.html>
106. Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. *Value Heal [Internet].* 2016;19(8):1002–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.05.018>
107. Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: Development and testing of the D1 valuation model. *Med Care.* 2005;43(3):203–20.
108. Grandy S, Fox KM. Change in health status (EQ-5D) over 5 years among individuals with and without type 2 diabetes mellitus in the SHIELD longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes [Internet].* agosto de 2012;10:99. Disponible en: <https://www.hqlo.com/content/10/1/99>

109. Marrett E, Stargardt T, Mavros P, Alexander CM, Marrett Stargardt, T., Mavros, P., Alexander, C.M. E. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. diciembre de 2009;11(12):1138–44. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1326.2009.01123.x/epdf>
110. Stevens GD, Shi L, Vane C, Nie X, Peters AL. Primary care medical home experience and health-related quality of life among adult medicaid patients with type 2 diabetes. *J Gen Intern Med*. febrero de 2015;30(2):161–8.
111. Shi L, Shao H, Zhao Y, Thomas NA. Is hypoglycemia fear independently associated with health-related quality of life? *Health Qual Life Outcomes*. noviembre de 2014;12:167.
112. Polonsky WH, Thompson S, Wei W, Riddle MC, Chaudhari S, Jackson J, et al. Greater fear of hypoglycaemia with premixed insulin than with basal-bolus insulin glargine and glulisine: patient-reported outcomes from a 60-week randomised study. *Diabetes Obes Metab*. noviembre de 2014;16(11):1121–7.
113. Sundaram M, Kavookjian J, Patrick JH. Health-related quality of life and quality of life in type 2 diabetes: relationships in a cross-sectional study. *Patient* [Internet]. 2009;2(2):121–33. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.2165/01312067-200902020-00008.pdf>
114. Raisch DW, Feeney P, Goff DCJ, Narayan KMV, O'Connor PJ, Zhang P, et al. Baseline comparison of three health utility measures and the feeling thermometer among participants in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes trial. *Cardiovasc Diabetol*. julio de 2012;11:35.

115. Jalkanen K, Aarnio E, Lavikainen P, Jauhonen H-M, Enlund H, Martikainen J. Impact of type 2 diabetes treated with non-insulin medication and number of diabetes-coexisting diseases on EQ-5D-5 L index scores in the Finnish population. *Health Qual Life Outcomes*. julio de 2019;17(1):117.
116. Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes Obes Metab*. junio de 2008;10 Suppl 1:16–24.
117. Wasem J, Bramlage P, Gitt AK, Binz C, Krekler M, Deeg E, et al. Co-morbidity but not dysglycaemia reduces quality of life in patients with type-2 diabetes treated with oral mono- or dual combination therapy - an analysis of the DiaRegis registry. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. marzo de 2013;12:47. Disponible en: <https://www.cardiab.com/content/12/1/47>
118. Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, Badia X, Busschbach J, et al. A single European currency for EQ-5D health states: Results from a six-country study. *Eur J Heal Econ*. 2003;4(3):222–31.
119. Hunger Thorand,B., Schunk,M., Doring,A., Menn,P., Peters,A., Holle,R. M. Multimorbidity and health-related quality of life in the older population: results from the German KORA-age study. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2011;9(1477-7525 (Electronic), 1477-7525 (Linking)):53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3152506/>
120. Kamradt M, Krisam J, Kiel M, Qreini M, Besier W, Szecsenyi J, et al. Health-Related Quality of Life in Primary Care: Which Aspects Matter in Multimorbid Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in a Community Setting? *PLoS One*. 2017;12(1):e0170883.

121. Pagkalos E, Thanopoulou A, Sampanis C, Bousboulas S, Melidonis A, Tentolouris N, et al. The Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Type 2 Diabetes Management in Greece. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. enero de 2018;126(1):53–60.
122. Yang W, Zhuang X, Li Y, Wang Q, Bian R, Shen J, et al. Improvements in quality of life associated with biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes patients in China: results from the A1chieve(R) observational study. *Health Qual Life Outcomes*. noviembre de 2014;12:137.
123. Hayes A, Arima H, Woodward M, Chalmers J, Poulter N, Hamet P, et al. Changes in Quality of Life Associated with Complications of Diabetes: Results from the ADVANCE Study. *Value Health*. enero de 2016;19(1):36–41.
124. Clarke PM, Hayes AJ, Glasziou PG, Scott R, Simes J, Keech AC. Using the EQ-5D index score as a predictor of outcomes in patients with type 2 diabetes. *Med Care*. enero de 2009;47(1):61–8.
125. Reaney M, Mathieu C, Ostenson C-G, Matthaai S, Krarup T, Kiljanski J, et al. Patient-reported outcomes among patients using exenatide twice daily or insulin in clinical practice in six European countries: the CHOICE prospective observational study. *Health Qual Life Outcomes*. diciembre de 2013;11:217.
126. Grandy S, Langkilde AM, Sugg JE, Parikh S, Sjostrom CD. Health-related quality of life (EQ-5D) among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin over 2 years. *Int J Clin Pract*. abril de 2014;68(4):486–94.
127. Nauck MA, Buse JB, Mann JFE, Pocock S, Bosch-Traberg H, Frimer-Larsen H, et al. Health-related quality of life in people with type 2 diabetes participating in the LEADER trial. *Diabetes Obes Metab*. marzo de 2019;21(3):525–32.

128. Sheu WH-H, Ji L-N, Nitiyanant W, Baik SH, Yin D, Mavros P, et al. Hypoglycemia is associated with increased worry and lower quality of life among patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents in the Asia-Pacific region. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. mayo de 2012;96(2):141–8. Disponible en: <https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227%2811%2900709-1/abstract>
129. Konerding U, Bowen T, Elkhuzien SG, Faubel R, Forte P, Karampli E, et al. The impact of travel distance, travel time and waiting time on health-related quality of life of diabetes patients: An investigation in six European countries. *Diabetes Res Clin Pract*. abril de 2017;126:16–24.
130. O'Shea MP, Teeling M, Bennett K. Comorbidity, health-related quality of life and self-care in type 2 diabetes: a cross-sectional study in an outpatient population. *Ir J Med Sci*. septiembre de 2015;184(3):623–30.
131. Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, Rutten GEHM, Wolffenbuttel BHR, Niessen LW. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. marzo de 2002;25(3):458–63.
132. Gorter K, van Bruggen R, Stolk R, Zuithoff P, Verhoeven R, Rutten G. Overall quality of diabetes care in a defined geographic region: different sides of the same story. *Br J Gen Pract*. mayo de 2008;58(550):339–45.
133. Ekwunife OI, Ezenduka CC, Uzoma BE. Evaluating the sensitivity of EQ-5D in a sample of patients with type 2 diabetes mellitus in two tertiary health care facilities in Nigeria. *BMC Res Notes*. enero de 2016;9:24.
134. Jelsma J, Hansen KS, de Weerdt W, de Cock P, Kind P. How do Zimbabweans value

health states? *Popul Health Metr.* 2003;1:1–10.

135. Solli O, Stavem K, Kristiansen IS. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. febrero de 2010;8(1477-7525 (Electronic), 1477-7525 (Linking)):18. Disponible en: <https://hqlo.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1477-7525-8-18>
136. Nazir SR, Hassali MA, Saleem F, Bashir S, Aljadhey H. Does adherence to the therapeutic regimen associate with health related quality of life: Findings from an observational study of type 2 diabetes mellitus patients in Pakistan. *Pak J Pharm Sci.* noviembre de 2017;30(6):2159–65.
137. Alshayban D, Joseph R. Health-related quality of life among patients with type 2 diabetes mellitus in Eastern Province, Saudi Arabia: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227573.
138. Quah JHM, Luo N, Ng WY, How CH, Tay EG. Health-related quality of life is associated with diabetic complications, but not with short-term diabetic control in primary care. *Ann Acad Med Singapore.* junio de 2011;40(6):276–86.
139. Shim YT, Lee J, Toh MPHS, Tang WE, Ko Y. Health-related quality of life and glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus in Singapore. *Diabet Med.* agosto de 2012;29(8):e241-8.
140. Wang Y, Tan N-C, Tay E-G, Thumboo J, Luo N. Cross-cultural measurement equivalence of the 5-level EQ-5D (EQ-5D-5L) in patients with type 2 diabetes mellitus in Singapore. *Health Qual Life Outcomes.* julio de 2015;13:103.
141. Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res.* 2001;10(7):621–35.

142. Pettersson B, Rosenqvist U, Deleskog A, Journath G, Wändell P. Self-reported experience of hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus (Exhype). *Diabetes Res Clin Pract.* abril de 2010;92(1):19–25.
143. Chang K. Comorbidities, quality of life and patients' willingness to pay for a cure for type 2 diabetes in Taiwan. *Public Health.* mayo de 2010;124(5):284–94.
144. Sakthong P, Charoenvisuthiwongs R, Shabunthom R. A comparison of EQ-5D index scores using the UK, US, and Japan preference weights in a Thai sample with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes.* septiembre de 2008;6:71.
145. Pratipanawatr T, Satirapoj B, Ongphiphadhanakul B, Suwanwalaikorn S, Nitiyanant W. Impact of Hypoglycemia on Health-Related Quality of Life among Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study in Thailand. *J Diabetes Res.* 2019;2019:5903820.
146. Wexler DJ, Grant RW, Wittenberg E, Bosch JL, Cagliero E, Delahanty L, et al. Correlates of health-related quality of life in type 2 diabetes. *Diabetologia.* julio de 2006;49(7):1489–97.
147. Zhang P, Hire D, Espeland MA, Knowler WC, Thomas S, Tsai AG, et al. Impact of intensive lifestyle intervention on preference-based quality of life in type 2 diabetes: Results from the Look AHEAD trial. *Obesity (Silver Spring).* abril de 2016;24(4):856–64.
148. Peasgood T, Brazier J. Is Meta-Analysis for Utility Values Appropriate Given the Potential Impact Different Elicitation Methods Have on Values? *Pharmacoeconomics.* 2015;33(11):1101–5.
149. Arnold D, Girling A, Stevens A, Lilford R. Comparison of direct and indirect methods of estimating health state utilities for resource allocation: review and empirical

analysis. *BMJ* [Internet]. 22 de julio de 2009;339(jul20 3):b2688–b2688. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1379410>

150. Coretti S, Ruggeri M, McNamee P. The minimum clinically important difference for EQ-5D index: A critical review. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2014;14(2):221–33.
151. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res.* 2005;14(6):1523–32.
152. Fryback DG, Dunham NC, Palta M, Hanmer J, Buechner J, Cherepanov P, et al. US norms for six generic health-related quality-of-life indexes from the national health measurement study. *Med Care* [Internet]. 2007;45(12):1162–70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
153. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Heal* [Internet]. 2011;14(4):539–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2010.10.029>
154. Hevér N V, Péntek M, Balló A, Gulácsi L, Baji P, Brodszky V, et al. Health Related Quality of Life in Patients with Bladder Cancer: A Cross-Sectional Survey and Validation Study of the Hungarian Version of the Bladder Cancer Index. *Pathol Oncol Res.* 2015;21(3):619–27.
155. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Mak.* 2006;26(4):410–20.
156. Park B, Ock M, Lee HA, Lee S, Han H, Jo M-W, et al. Multimorbidity and health-related quality of life in Koreans aged 50 or older using KNHANES 2013–2014. *Health*

Qual Life Outcomes. 2018;16(1):1–10.

157. Luo N, Johnson JA, Shaw JW, PharmD, Coons SJ. Relative efficiency of the EQ-5D, HUI2, and HUI3 index scores in measuring health burden of chronic medical conditions in a population health survey in the united states. *Med Care*. 2009;47(1):53–60.
158. Porta M, Curletto G, Cipullo D, De la Longrais RR, Trento M, Passera P, et al. Estimating the delay between onset and diagnosis of type 2 diabetes from the time course of retinopathy prevalence. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1668–74.
159. Kim YJ, Kim J-G, Lee JY, Lee KS, Joe SG, Park J-Y, et al. Development and Progression of Diabetic Retinopathy and Associated Risk Factors in Korean Patients with Type 2 Diabetes: The Experience of a Tertiary Center. *J Korean Med Sci* [Internet]. diciembre de 2014;29(12):1699–705. Disponible en: <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.12.1699>
160. Brundage M, Bass B, Davidson J, Queenan J, Bezjak A, Ringash J, et al. Patterns of reporting health-related quality of life outcomes in randomized clinical trials: implications for clinicians and quality of life researchers. *Qual Life Res* [Internet]. 2011;20(5):653–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9793-3>
161. Petrou S, Kwon J, Madan J. A Practical Guide to Conducting a Systematic Review and Meta-analysis of Health State Utility Values. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2018;36(9):1043–61. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0670-1>
162. Ara R, Brazier J, Peasgood T, Paisley S. The Identification, Review and Synthesis of Health State Utility Values from the Literature. *Pharmacoeconomics*. 2017;35:43–55.
163. Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JJG, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health

related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: A systematic literature review. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):1–11.

164. Karlsson JA, Nilsson JÅ, Neovius M, Kristensen LE, Gülfe A, Saxne T, et al. National EQ-5D tariffs and quality-adjusted life-year estimation: Comparison of UK, US and Danish utilities in south Swedish rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2163–6.

Apéndice 1.

**Tabla suplementaria 1.** Estudios excluidos de la revisión

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
Iqbal	2017	Study design
vaWier	2013	HSUV not reported
Soon	2010	HSUV not reported
Magnuson	2013	HSUV not reported
Mata Cases	2003	Visual analogue scale or Feeling thermometer not standardized
Shah	2011	Visual analogue scale or Feeling thermometer not standardized
Kontodimopoulos	2012	HSUV not reported
Ose Miksch	2011	HSUV not reported
Romero-Naranjo	2019	Value set not reported
Saleh	2015	HSUV not reported
Pawaskar	2018	Other instrument
Brown	2008	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Saffari	2015	HSUV not reported
Tan	2017	Other instrument
DaCostaDiBonaventura	2011	HSUV not reported
Wang	2014	Standard gamble or Time trade-off methodology using vignettes
Alvarez-Guisasola	2010	Visual analogue scale or Feeling thermometer not standardized
O'Reilly	2011	Value set not reported
Arne Janson	2008	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Ackroyd	2006	HSUV not reported
Zhang	2012	Visual analogue scale or Feeling thermometer not standardized
Irvine	2011	Other instrument
Cleveringa	2010	Value set not reported
Golicki	2015	HSUV not reported
Simon	2015	Visual analogue scale or Feeling thermometer not standardized
Donald	2013	Other instrument
Sullivan	2002	Standard gamble or Time trade-off methodology using vignettes
Sayah	2016	Value set not reported
Fenwick	2012	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Javanbakht	2012	Value set not reported
Peyrot	2011	HSUV not reported
Ferrer-Garcia	2011	Value set not reported
Lu	2017	Value set not reported
Kardas	2016	Study design
Davies	2019	HSUV not reported

Yang	2019	Study design
Mulhern	2014	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Al Sayah	2015	Value set not reported
Inoriza	2017	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Asakura	2016	Value set not reported
Cong	2012	Other instrument
Machado-Alba	2016	HSUV not reported
Bradley	2017	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Tran	2014	Other instrument
DSouza	2016	HSUV not reported
Aung	2016	HSUV not reported
Depablos-Velasco	2014	Value set not reported
Sparring	2013	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Glasziou	2010	HSUV not reported
Fu Qiu	2011	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Oliva	2012	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Kim	2014	Value set not reported
Bar-Oz	2018	HSUV not reported
Williams	2012	HSUV not reported
Holmes	2000	HSUV not reported
Maddigan	2004	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Babenko	2019	HSUV not reported
Davis	2005	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Grandy	2016	Value set not reported
Farmer	2011	HSUV not reported
Wee	2006	HSUV not reported
Hernandez-Tejada	2012	Other instrument
Abedini	2020	Value set not reported
Alfonso-Rosa	2013	HSUV not reported
Li	2018	Value set not reported
Hunger	2012	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Lauridsen	2014	Standard gamble or Time trade-off methodology using vignettes
Hervas	2007	HSUV not reported
Ou	2012	Other instrument
Pickwell	2017	HSUV not reported

Fincke	2005	Other instrument
Echouffo-Tcheugui	2015	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Bech	2003	HSUV not reported
Riandini	2018	HSUV not reported
Shingler	2015	Standard gamble or Time trade-off methodology using vignettes
Schmitt	2018	Value set not reported
Lane	2014	Standard gamble or Time trade-off methodology using vignettes
Maddigan	2003a	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Donald	2012	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Safita	2016	Study design
Tin	2015	HSUV not reported
Smith	2008	HSUV not reported
Johnson	2016	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Sayah	2017	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
HosseiniNejhad	2013	Visual analogue scale or Feeling thermometer not standardized
Johnson	2017	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
RagnarsonTennvall	2000	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Meneghini	2018	HSUV not reported
Leal	2017	HSUV not reported
Kiadaliri	2014	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Konerding	2014	HSUV not reported
Thiel	2017b	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Saleh	2014	HSUV not reported
Szczech	2014	HSUV not reported
Salomon	2011	HSUV not reported
Rodriguez-Pascual	2011	Value set not reported
Ohsawa	2003	Standard gamble or Time trade-off methodology using vignettes
Grandy	2008	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Rossi	2019	Visual analogue scale or Feeling thermometer not standardized
Evans	2013	Standard gamble or Time trade-off methodology using vignettes
Matza	2007a	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Wermeling	2012	HSUV not reported
Bagust	2005	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference

Levy	2008	Standard gamble or Time trade-off methodology using vignettes
Brown	2019	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
du Pon	2019	Value set not reported
Hirst	2011	Value set not reported
Glasziou	2007	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Lum	2019	HSUV not reported
Secnik Boye	2006	Value set not reported
Falconer	2010	HSUV not reported
Grandy	2016	HSUV not reported
Latif	2013	Visual analogue scale or Feeling thermometer not standardized
McClure	2018	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Vos	2018	Visual analogue scale or Feeling thermometer not standardized
Koopmanschap	2002	Study design
Papageorgiou	2013	HSUV not reported
Gore	2005	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Boye	2019	Standard gamble or Time trade-off methodology using vignettes
Jacovides	2014	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Adibe	2013	HSUV not reported
Armstrong	2007	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Bharmal	2006	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Burstrom	2001a	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Black	2015	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Bowker	2006	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Chraibi	2013	Value set not reported
Hayes	2008	Visual analogue scale or Feeling thermometer not standardized
Morgan	2006	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Nyoni	2018	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Hussein	2013	Value set not reported
Matza	2015	HSUV not reported
Saarni	2006	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Simon	2008	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Hoffman	2009	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Kabul	2016	Value set not reported
Huang	2013	Other instrument
Ji	2015	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated

INDEP	2008	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Jin	2018	HSUV not reported
Farmer	2009	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Kasteleyn	2016	Value set not reported
Polster	2010	Standard gamble or Time trade-off methodology using vignettes
Lloyd	2008	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Porres	2010	HSUV not reported
Lubetkin	2005	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Wrobel	2008	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Chancellor	2008	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Freund	2016	HSUV not reported
Belhadj	2013	Value set not reported
Ridderstrale	2016	Standard gamble or Time trade-off methodology using vignettes
Rubin	2010	HSUV not reported
Kelley	2007	HSUV not reported
Grant	2005	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Sullivan	2005	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Tarride	2006	HSUV not reported
Ekstrom	2013	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Bebakar	2013	Value set not reported
Malek	2013	HSUV not reported
Wang	2008	Other instrument
Praet	2008	Other instrument
Hanko	2007	Value set not reported
Guo	2018	Visual analogue scale or Feeling thermometer not standardized
Koh	2016	HSUV not reported
Moderresnia	2018	HSUV not reported
Ausili	2017	Visual analogue scale or Feeling thermometer not standardized
Lucioni	2003	Value set not reported
Luo Cang	2012	Value set not reported
Hayes Clarke	2011	HSUV not reported
Hogg	2012	Literature review
Zhou	2018	Literature review
Freemantle	2013	Literature review
Yoon	2013	Literature review
Janssen	2011	Literature review
Brenan	2015	Literature review

Beaudet	2014	Literature review
Fifer	2018	Discrete choice experiment not showing HSUVs
Muhlbacher	2016	Discrete choice experiment not showing HSUVs
Gelhorn	2013	Discrete choice experiment not showing HSUVs
Janssen	2016	Discrete choice experiment not showing HSUVs
Janssen	2018	Discrete choice experiment not showing HSUVs
Mohamed	2013	Discrete choice experiment not showing HSUVs
Wanders	2014	Discrete choice experiment not showing HSUVs
Veldwijk	2013	Discrete choice experiment not showing HSUVs
Spinks	2015	Discrete choice experiment not showing HSUVs
Marchesini	2019	Discrete choice experiment not showing HSUVs
Guimaraes	2009	Discrete choice experiment not showing HSUVs
Maddigan	2006	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Ose		HSUV not reported
Da Mata		Value set not reported
Lim		Value set not reported
pan	2016	Cohort or population already included in the analysis, contained in other reference
Chen	2015	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated
Pan	2018	Type 1 & 2 diabetes mellitus population, not segregated

Apéndice 2.

**Tabla suplementaria 2.** Evaluación metodológica con instrumento AHRQ

1. Define the source of information (survey, record review)
2. List inclusion and exclusion criteria for exposed and unexposed subjects (cases and controls) or refer to previous publications
3. Indicate time period used for identifying patients
4. Indicate whether or not subjects were consecutive if not population-based
5. Indicate if evaluators of subjective components of study were masked to other aspects of the status of the participants
6. Describe any assessments undertaken for quality assurance purposes (e.g., test/retest of primary outcome measurements)
7. Explain any patient exclusions from analysis
8. Describe how confounding was assessed and/or controlled
9. If applicable, explain how missing data were handled in the analysis
10. Summarize patient response rates and completeness of data collection
11. Clarify what follow-up, if any, was expected and the percentage of patients for which incomplete data or follow-up was obtained

Reference	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Pan 2018	y	unclear	n	y	n	y	y	y	n	y	na
Thiel 2017	y	y	y	y	na	y	y	y	unclear	y	na
Sullivan 2016	y	n	y	y	na	y	n	y	unclear	y	na
Arifin 2019	y	y	y	y	na	n	y	y	y	n	na
Tajima 2010	y	y	y	y	na	y	y	y	y	y	na
Wasem 2013	y	y	y	y	na	n	y	y	n	y	n
Harris 2014	y	n	n	y	na	y	unclear	y	y	y	na
Bown 2000	y	y	y	y	na	na	y	n	y	y	na
Lee 2012	y	y	y	y	na	y	y	y	y	y	na
Matza 2007	y	y	y	y	na	y	y	y	y	y	na
Wang 2016	y	y	y	y	na	y	y	unclear	unclear	y	na
Pan 2014	y	y	y	y	na	y	n	y	n	y	na

Sakamaki 2006	y	y	y	y	n	y	y	y	unclear	y	na
Clarke 2002	y	y	y	y	na	y	y	y	y	y	na
Grandy 2012	y	y	y	y	na	y	y	y	n	y	n
Hunger 2011	y	y	y	y	na	y	n	y	y	y	unclear
Malanda 2011	y	n	y	y	na	y	n	n	n	y	n
Boye 2011	y	y	y	y	na	y	y	y	unclear	y	na
Yeo 2012	y	n	y	y	n	n	n	n	y	y	na
Tung 2005	y	y	y	y	n	y	y	y	y	y	na
Marrett 2009	y	n	n	y	na	y	n	y	n	n	na
Tung 2011	y	y	y	y	na	n	y	y	y	y	na
Currie 2006	y	y	n	y	na	y	y	y	y	y	na
Smits 2018	y	unclear	y	y	na	y	y	unclear	y	y	na
Torre 2019	y	y	y	y	n	n	y	y	n	y	n
Yu 2017	n	y	n	n	na	y	na	n	y	y	y
Briggs 2017	y	unclear	n	n	na	n	n	unclear	n	y	n
Alshayban 2020	y	y	y	y	na	n	n	unclear	y	n	na
Grandy 2014	y	y	y	n	na	n	na	unclear	y	y	n
Landy 2002	n	unclear	y	y	na	n	n	unclear	n	n	na
Salampessy 2015	y	unclear	n	y	na	y	n	unclear	n	n	y
O'Shea 2015	y	y	y	y	na	n	y	unclear	n	y	na
Redekop 2002	y	n	n	y	na	n	n	unclear	y	y	na
Veldwijk 2014	y	unclear	n	y	na	y	na	unclear	y	y	na
Stevens 2015	y	y	n	unclear	na	na	n	unclear	n	y	na
Yang 2014	y	y	y	y	na	n	n	unclear	n	y	n
Quah 2011	y	n	y	n	na	y	na	unclear	y	y	na
Shim 2012	y	y	y	y	na	y	y	unclear	y	y	na
Kamradt 2017	y	y	unclear	y	na	y	y	unclear	y	y	na

Chen 2019	y	y	y	y	na	y	y	y	y	y	y
Nazir 2017	y	y	y	y	na	n	na	n	y	n	na
Shi 2014	y	unclear	y	y	na	y	na	unclear	y	y	na
Polonski 2014	unclear	y	n	y	na	y	y	y	y	unclear	n
Maddigan 2004	y	n	n	y	n	y	n	n	n	y	n
Dudzinska 2013	y	y	n	y	na	y	na	n	y	n	na
Sakthong 2008	y	y	y	y	na	y	na	n	n	n	na
Kiadaliri 2015	y	y	y	y	na	y	unclear	n	unclear	n	na
Matza 2017	y	y	n	y	na	y	na	n	unclear	n	na
Koekkoek 2015	y	y	y	y	unclear	y	y	n	y	y	na
Hayes 2016	y	y	y	y	na	y	na	y	unclear	y	y
Hao 2020	y	y	y	y	na	y	y	n	n	y	na
Nauck 2019	unclear	unclear	n	y	na	y	y	y	y	y	y
Maddigan 2006a	y	y	y	unclear	na	n	y	y	y	y	na
Jalkanen 2019	y	y	y	y	na	n	y	y	n	n	na
Wexler 2006	y	y	y	y	na	n	unclear	y	n	unclear	na
Vexiau 2008	y	y	y	y	na	y	n	na	y	n	na
Solli 2010	y	n	y	y	na	n	n	unclear	n	n	na
Konerding 2017	y	unclear	y	y	na	n	y	y	y	y	na
Sheu 2012	unclear	y	y	y	na	y	n	unclear	unclear	n	na
Pagkalos 2018	unclear	y	y	y	unclear	y	na	y	unclear	n	na
Raisch 2012	y	unclear	y	y	na	y	na	y	unclear	y	na
Burstrom 2001	y	n	y	y	na	y	unclear	y	unclear	y	na
Currie 2005	y	y	y	y	na	y	n	n	n	n	na
Matza 2007	y	y	y	y	na	n	unclear	n	unclear	y	na
Currie 2007	y	y	n	y	na	y	unclear	y	unclear	unclear	na
Wang 2015	y	y	y	y	na	n	na	n	y	y	na

Zhang 2016	n	y	n	n	na	y	y	y	unclear	y	y
Ekwunife 2016	y	unclear	n	y	na	n	na	y	y	n	na
Pratipanawatr 2019	y	y	y	y	n	n	na	unclear	y	unclear	na
Reaney 2013	unclear	unclear	y	n	na	y	n	unclear	y	y	n
Rowen 2019	y	unclear	n	y	na	y	n	n	n	y	y
Sundaram 2009	y	n	n	y	na	n	n	n	n	y	na
Gorter 2008	unclear	y	n	y	na	n	na	n	y	n	na
Pettersson 2010	y	y	y	y	na	y	na	n	y	y	na
Clarke 2009	y	y	y	y	na	y	y	y	y	y	n
Chang 2010	unclear	n	y	unclear	na	n	y	n	y	y	na
Jhita 2014	n	unclear	y	unclear	na	y	y	y	y	y	na