

# ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON BOMBA DE INFUSIÓN CONTÍNUA DE INSULINA COMPARADO CON MÚLTIPLES DOSISI DIARIAS

Texto completo de la presentación a las XXIV Jornadas de Economía de la Salud, El Escorial (Madrid), Viernes 28 de Mayo de 2004.

## **Autores:**

- De Solà-Morales, Oriol (contacto)  
*Agència d'Avaluació de Tecnologies i Recerca Mèdiques (AATRM)*  
*c/Esteve Terradas 30, Mestral 1<sup>a</sup>*  
*Parc Sanitari Pere Virgili*  
*08023 Barcelona*  
*Tf: +34.932594200, FAX: +34.932594201*  
[osola@aatrm.catsalut.net](mailto:osola@aatrm.catsalut.net)
- Castell, Conxa  
*Dirección General de Salud Pública, Dpt. Sanitat i Seguratat Social, Generalitat de Catalunya*
- Conget, Ignacio  
*Servicio de Endocrinología y Diabetes, Hospital Clínic i Universitari (Barcelona)*
- Corcoy, Rosa  
*Servicio de Endocrinología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)*

## RESUMEN

### Objetivo:

Comparar los costes y efectos del tratamiento de la Diabetes Tipo 1 a largo plazo mediante Múltiples Dosis de Insulina (MDI) o Bomba de Infusión Continua de Insulina (BICI) y así poder establecer la razón incremental de coste-efectividad (RICE).

### Métodos:

Se construyó un análisis de decisiones Markoviano, que consideraba la incidencia de retinopatía (no-proliferativa leve, no-proliferativa moderada-grave, proliferativa y ceguera) y nefropatía (microalbuminúria, macroalbuminúria, enfermedad terminal renal o trasplante) condicionada a la interurrencia de ceto-acidosis diabética o hipoglucemia grave.

Los efectos se cuantificaron en Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) y los costes se obtuvieron de los precios de reembolso publicados por el Departamento de Sanidad de Cataluña. Las probabilidades se tomaron de la literatura.

### Resultados:

Para una esperanza de vida de 64 años, los costes medios fueron de 64.368€ (95%IC: 22.342-450962) para MDI y de 100.265€ (95%IC: 75.202-327.106€) para BICI, mientras que la ganancia media en salud fue de 17,14 (95%IC: 15,61-17,67) AVACs para MDI y de 17,27 (95%IC: 15,88-17,67) AVACs para BICI, lo que da lugar a una RICE de 288.117 €/AVAC. Sólo un 2,15% de las muestras estarían bajo el teórico umbral de 30.000 €/AVAC en el cuadrante noreste del plano de coste efectividad (un 8% en el cuadrante dominante), lo que se confirma con las curvas de aceptabilidad y de beneficio neto de salud. Los análisis de sensibilidad de las principales variables confirman este resultado.

### Conclusión:

El tratamiento con BICI es mas efectivo que las MDI a largo plazo pero a un coste mucho mayor. Las altas RICE sugieren que la BICI debería reservarse para pacientes que fracasaran en el control de la glicemia con MDI.

## INTRODUCCIÓN:

La diabetes *mellitus*, una enfermedad crónica del metabolismo que por su elevada frecuencia constituye un problema de salud pública para los países industrializados y para los países de baja renta. Según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, cerca de 175 millones de individuos estaban afectados de diabetes *mellitus* en el año 2000, y las predicciones son que para el 2030 la prevalencia sea ya cercana a los 400 millones de individuos. Para Europa, si en el 2000 se cuantificaba en más de 33 millones de afectados, para el 2030 las cifras rondan los 50 millones de pacientes <sup>1</sup>. Según la encuesta de salud de Cataluña de 2002, la prevalencia de la diabetes *mellitus* conocida es del 5,6% de la población mayor de 15 años. En Cataluña, la prevalencia de la diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) es de 12,1 casos por cada 100 mil habitantes en el grupo de 0 a 29 años.

Si la elevadísima prevalencia de la diabetes es en sí misma un problema, no podemos olvidar el impacto sobre el gasto sanitario. La Asociación Americana de Diabetes estima unos costes totales de 132 000 millones USD en el año 2002, un 10% del gasto total en sanidad. Tan sólo los costes de servicio (o directos) representan 92 000 millones USD en el año 2002 comparado con los 44 000 USD del año 1997 <sup>2</sup>.

En 1993 se publicaban los resultados del Diabetes Control and Complications Trial, el DCCT, que demostró sin lugar a dudas que el control intensificado de la DM1 era más efectivo que el control mediante una o dos inyecciones diarias de insulina <sup>3</sup>. Un estudio posterior, el UK Prospective Diabetes Study o UKPDS demostró también la mayor eficacia del tratamiento intensificado en la diabetes *mellitus* tipo 2 <sup>4</sup>.

El análisis posterior de los datos del DCCT permitió establecer también que el tratamiento intensificado tenía una razón de coste efectividad razonable (28 661 USD de 1994 por año de vida ganado o 19 978 USD de 1994 por año de vida ajustado por calidad). Desde la publicación del DCCT se ha pretendido avanzar un poco en el control de los pacientes con DM1 utilizando las Bombas de Infusión Continua de Insulina o BICI, lo que no es más que intentar llevar el resultado del DCCT al extremo de dosis infinitesimales. Sin embargo, el DCCT no discriminaba adecuadamente en sus análisis los pacientes tratados con BICI o mediante Múltiples Dosis de Insulina (MDI)

La eficacia del tratamiento mediante BICI es en cierta forma controvertida, aunque los trabajos publicados más recientemente convergen hacia la demostración de una mayor eficacia <sup>5,6</sup>. Este estudio pretende, de alguna forma, contribuir al debate que se ha generado evaluando y comparando la eficiencia de ambas tecnologías.

## OBJETIVOS

Analizar, desde la perspectiva del asegurador, los costes y efectos (utilidad ganada por la reducción de la aparición de nefropatía y retinopatía) a largo plazo del tratamiento de la DM1 con BICI en comparación con MDI, para posteriormente valorar si la razón incremental de coste efectividad (RICE) es, en nuestro contexto, aceptable como para proponer la generalización del uso de la nueva tecnología a toda la población afecta de DM1.

## METODOLOGÍA Y ACTIVIDADES REALIZADAS

El **árbol de decisiones (Figura 1)** se estructuró en función de estados de salud clínicos, limitándolo a las complicaciones de retinopatía y nefropatía, adoptando taxonomías comúnmente aceptadas<sup>7-13</sup>. Así para la *nefropatía diabética* se modelaron cuatro estadios distintos (nefropatía diabética con microalbuminuria, nefropatía diabética con macroalbuminuria, enfermedad terminal renal y tratamiento sustitutivo mediante diálisis venosa, enfermedad terminal renal y tratamiento mediante trasplante renal), que vendrían después de un estadio en el que los pacientes no tendrían ningún tipo de complicación. Igualmente se modelaron también cuatro estadios para el análisis de progresión de la *retinopatía diabética* (retinopatía no-proliferativa leve, retinopatía no-proliferativa moderada o grave, retinopatía proliferativa y ceguera). Finalmente se introdujo otro estado de salud que correspondía a los pacientes que hubieran muerto, condicionado exclusivamente a la interconurrencia de complicaciones agudas graves (hipoglucemias graves y cetoacidosis diabética<sup>14,15</sup>).

La esperanza de vida de un paciente con DM1 bien tratado no debiera ser diferente de la de un paciente sin esta enfermedad, por lo que se ajustó el número de ciclos (equivalentes a 1 año) a la esperanza de vida media de un paciente a la edad media de diagnóstico de la DM1<sup>16,17</sup>.

Se realizaron otras asunciones: que las lesiones de los pacientes no podían revertir a otras menos graves (excepto para los pacientes que habiendo sido trasplantados por enfermedad terminal renal debían ser vueltos a tratar mediante diálisis por fracaso de trasplante) y que los pacientes debían permanecer al menos un ciclo en un estadio, no siendo posible la progresión a otro nivel de gravedad de la lesión renal o retiniana sin haber previamente discurrido por todos los estados de salud previos.

El análisis basal de los datos se realizó mediante una simulación *estocástica (bootstrap)* de primer orden de Monte Carlo de 10 000 muestras. Para el análisis de las RICE se tomó como valor basal de la disponibilidad a pagar un límite de 30.000 €/QALY<sup>18,19</sup>.

Como el DCCT no analizó de forma separada los valores para los pacientes que estaban tratados con BICI o MDI, se tomaron dos estudios que presentaban los datos de incidencia de nefropatía y retinopatía para dos cohortes tratadas mediante MDI y seguidas prospectivamente<sup>20,21</sup>. Según los datos del DCCT, suponiendo que el tratamiento intensificado fuera capaz de reducir un 10% las cifras de HbA1c, la reducción del riesgo de progresión de la retinopatía<sup>a</sup> se establecía en el 43%<sup>22</sup>, mientras que la reducción del riesgo de progresión de la nefropatía era del 25%<sup>b</sup>. Esta reducción del riesgo se mantiene constante en cualquier momento del tratamiento y para valores diferentes de HbA1c e igualmente la curvatura del gradiente de riesgo se mantiene estable para todo el rango de HbA1c posible.

Las otras **probabilidades (Tabla 1)** también fueron tomadas de la literatura y ajustadas para nuestro modelo, aunque no las condicionamos al tratamiento con BICI o MDI (excepto la tasa de incidencia de las complicaciones agudas). Todas estas probabilidades se tomaron posteriormente como independientes del tiempo de

---

<sup>a</sup> Debemos entender por progresión de la retinopatía la progresión y mantenimiento durante como mínimo dos visitas consecutivas separadas por seis meses de las lesiones fundoscópicas de la retina en más de tres grados según lo descrito en el protocolo del DCCT y que corresponden a los distintos estados de salud planteados en el árbol de decisiones.

<sup>b</sup> El DCCT definía los estadios de progresión en función de la albuminuria de la misma manera como se han definido en el árbol de decisiones.

evolució y se asumió una distribución normal. Cuando no fue posible obtener las probabilidades ajustadas a un año se asumió que la densidad de incidencia era homogénea y constante a lo largo de todo el periodo evaluado.

Para la predicción de los **costes del tratamiento (Tabla 2)** de la DM1 a largo plazo se tomaron como base los precios unitarios publicados en el Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya <sup>23</sup>, y los datos de la OCATT (Organització Catalana de Trasplantaments) <sup>24</sup>. No se tuvieron en cuenta los costes no de servicio (o indirectos).

Para valorar los *costes del tratamiento* se consideraron los costes de la insulina (requerimientos distintos para los pacientes tratados con BICI o MDI <sup>25</sup>) y de las lancetas para la determinación de la glicemia capilar. Además, se tuvo en cuenta que el Departament de Sanitat reembolsa a los usuarios de BICI una cantidad anual fija con la que se supone se cubren los costes de la bomba y del material fungible. Se consideraron igualmente los costes de los tratamientos farmacológicos asociados a cada uno de los distintos estados de salud (según lo que la *American Diabetes Association* recomienda en cada caso <sup>26</sup>) tomando de referencia las Dosis Diarias Definidas <sup>27</sup> y finalmente, para los procedimientos, se tomaron también los precios unitarios de reembolso a los proveedores publicados por el Departament de Sanitat para el 2003. En cuanto al *seguimiento de los pacientes*, se asumió también la estrategia de reembolso de las del Departament de Sanitat para con los centros asistenciales de tercer nivel.

Los costes se ajustaron por la inflación a euros constantes de 2003, y se descontaron los costes en el caso basal a razón del 5% anual.

Para analizar los **resultados en salud (Tabla 3)** a largo plazo, utilizamos los *Quality-Adjusted Life Years* (QALYs), descontados a razón del 5% anual. Se asignó a cada uno de los estados de salud una utilidad que se obtuvo de una revisión de la literatura. No fue posible hallar una única escala detallada para retinopatía y nefropatía, por lo que decidimos utilizar dos fuentes distintas que sin embargo eran concordantes y asimilables a las que el DCCT presentaba.

Para los distintos niveles de retinopatía, tomamos como punto de partida los estudios que relacionaban agudeza visual con utilidad, y posteriormente relacionamos la agudeza visual con los grados de lesión retiniana <sup>28-34</sup>. Las utilidades utilizadas tenían como origen estudios de *time trade-off* realizados sobre pacientes afectados de retinopatía diabética. Las utilidades utilizadas para la valoración del efecto en la nefropatía por el contrario se tomaron de estudios realizados por clínicos <sup>35</sup>.

Se hizo un **análisis de sensibilidad** muy exhaustivo, tanto sobre los costes (coste del tratamiento anual con BICI o MDI<sup>c</sup>; rango:  $\pm 10$  veces el coste anual), como sobre todas las utilidades (rango: 0-1), como también sobre las probabilidades (probabilidad de progresión de la nefropatía o retinopatía en los pacientes tratados con BICI o MDI, rango:  $\pm 10$  veces el valor de la variable). También se analizaron las tasas de descuento (rango: 0-0,1%) y la duración del tratamiento (rango: 1-64 ciclos o años).

## RESULTADOS:

El coste medio del tratamiento a largo plazo de la DM1 mediante MDI es de 64.368 (IC95%: 22.342 - 450.962). Para los pacientes tratados con BICI, los costes medios

---

<sup>c</sup> Incluye el coste de la insulina y su soporte de inyección, la lanceta y la tira reactiva.

serían de 100.265 € (IC95% 75.202 - 327.106), y un coste incremental medio de 35.897€. Los pacientes en MDI ganarían durante el periodo de estudio una media de 17,14 QALYs (IC95% 15,61 - 17,67) y de 17,27 QALYs (IC95% 15,88 - 17,67) para los pacientes tratados con BICI. El efecto incremental medio es de 0,125 QALYs .

Las razones medias de coste-efectividad serían de 3.755 €/QALY para la MDI y de 5.806 €/QALY para la BICI. Estos resultados dan lugar a una RICE media de 288.117 €/QALY.

Tomando el límite de 30.000 €/QALY (**Gráfico 1**) , cuando comparamos BICI contra MDI, la distribución de los puntos es la siguiente: en el cuadrante inferior derecho o dominante, se acumulan el 8,02% de las muestras; en el cuadrante superior derecho, un 2.15% de las muestras se encuentra por debajo del límite de la aceptabilidad a pagar (un 40,16% por encima); en el cuadrante inferior izquierda el 1,10% de los casos, y finalmente; en el cuadrante superior izquierdo o dominado se acumulan el 48,57% de las muestras. La distribución de probabilidades de las RICE se muestran en la **Grafica 2**.

Para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/QALY, en un 88,7% de las muestras el beneficio neto de salud óptimo sería si optáramos por utilizar las MDI. La distribución de los beneficios incrementales netos de salud de la BICI comparados con la MDI serían en la mayoría de casos negativos, y por tanto desfavorables a la adopción de la nueva tecnología. La curva de aceptabilidad (**Gráfico 3**) nos muestra que ni tan sólo para límites muy altos de disponibilidad a pagar observaríamos un 25% de las muestras por debajo de este límite. La curva de beneficios netos incrementales sería exponencialmente negativa y tendiendo a cero (**Gráfico 4**).

Del análisis de sensibilidad se obtuvo que:

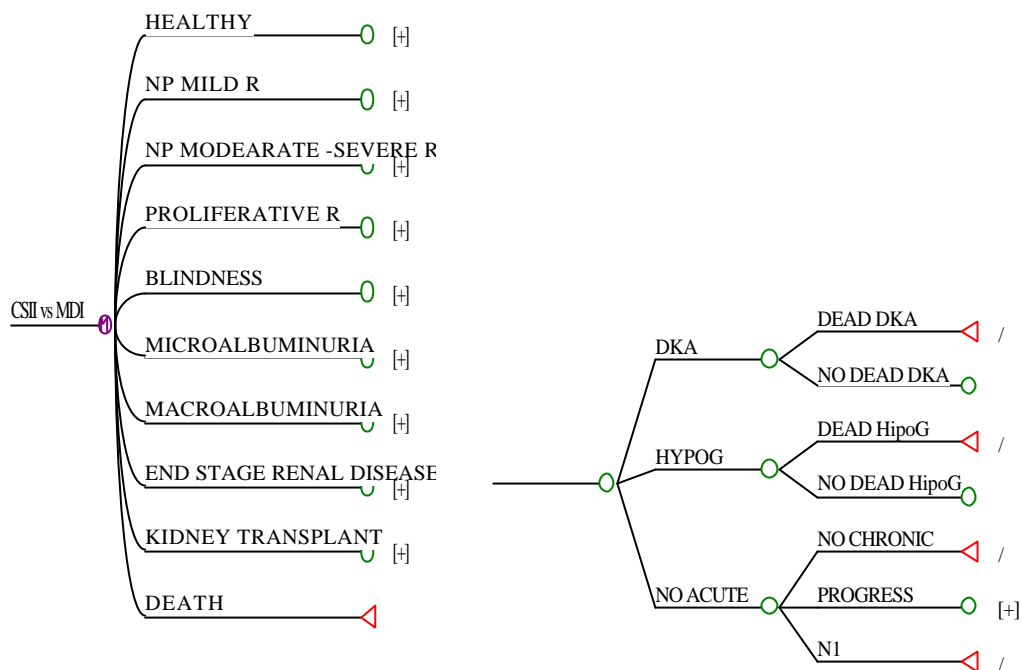
- *Probabilidad de progresión de la Nefropatía en BICI* (pNBICI=0,020): Para valores de pNBICI<0,027 la RICE sería positiva pero sólo para valores inferiores a 0,002 (inferiores al 10% absoluto de la basal) sería la RICE inferior a 30.000 €/QALY. Es poco creíble tomar como variable cualquier valor de pNBICI>0,027 ya que sería asumir que la MDI es igual o más eficaz que la BICI.
- *Probabilidad de progresión de la Nefropatía en MDI*:(pNMDI=0,027) (**Gráfico 5**): Para pNMDI=0,0187 (decremento relativo del 30,7%), la eficacia de ambas estrategias era igual, siendo la eficacia superior para MDI para valores inferiores a esta probabilidad y por tanto siendo MDI dominante. Para pNMDI>0.0187 pero <0,0356 (un incremento relativo =31,8%) la RICE estaría por encima de los 30.000 €/QALY. Sólo para valores >0,0374 sería la BICI la alternativa que dominaría el tratamiento.
- *Probabilidad de progresión de la Retinopatía en pacientes tratados con MDI*: Dentro del rango analizado de la variable, en ningún momento la MDI es más eficaz que la BICI, por lo que no se aprecian alteraciones destacables tampoco en las RICE.
- *Probabilidad de progresión de la Retinopatía en pacientes tratados con BICI* (pRBICI=0,015): Para pRBICI=0,056 (un valor casi cuatro veces superior al basal) la eficacia de ambos tratamientos es igual, mientras que para el amplio rango de valores inferiores, la BICI es más eficaz aunque más cara. Por encima de este valor, la eficacia es menor, con lo que la estrategia de BICI está dominada. Al analizar las RICE para valores inferiores a 0,056, encontramos que para ninguna probabilidad era la RICE menor a 200.000 €/QALY.

- *Utilidades:* En ningún caso se encontraron variaciones significativas excepto para la utilidad asociada a la retinopatía no proliferativa leve y a no sufrir ninguna complicación crónica. Para la primera, en ningún momento podría ser la MDI más eficaz que la BICI, y aunque la utilidad se relaciona linealmente con la RICE nunca llega a ser <math>30.000 \text{ €/QALY}</math>. Para la segunda, MDI es más eficaz (y por tanto dominante) que BICI para utilidades inferiores a 0,79. Sin embargo la RICE a partir de entonces es extremadamente elevada, y aunque disminuye al aumentar la utilidad en ningún momento está por debajo de los <math>100.000 \text{ €/QALY}</math>. De nuevo parece poco probable que la utilidad pueda adoptar valores tan bajos puesto que éstos corresponden a grados de severidad bastante mayores.
- *Coste anual del tratamiento con MDI o BICI* (cMDI=849 €) (cBICI=3.487 €): Para cMDI >2.480 €/año, la RICE sería inferior a <math>30.000 \text{ €/QALY}</math>, y si fuera ligeramente superior (cMDI >2.684 €) la BICI sería la estrategia dominante. Para cBICI <1.850 €/año, la RICE sería inferior a <math>30.000 \text{ €/QALY}</math>, y para costes <math>1.652 \text{ €/año}</math> la BICI es la opción dominante. Desde un punto de vista de estrategia comercial, los fabricantes de bombas de insulina deberían valorar si es eficiente reducir el precio de venta hasta estos límites contando con que entonces sería una tecnología recomendable y aceptable, y que sería de aplicación potencial a todos los pacientes con DM1. Otra alternativa sería pensar que el asegurador sólo reembolse hasta este coste, con lo que desde su punto de vista sería eficiente, aunque se vulnerarían gravemente los principios de equidad.
- *Tasas de descuento:* Los costes se comportan de forma parecida, aunque las RICE disminuyen de forma inversa al aumento de la tasa de descuento, sin llegar a ser inferiores a <math>150.000 \text{ €/QALY}</math>. En el mismo rango y analizando la tasa de descuento de los efectos, el comportamiento es parecido, aunque las RICE aumenten en este caso de forma proporcional al aumento de la tasa de descuento, siendo la RICE de <math>52.000 \text{ €/QALY}</math> para una tasa nula de descuento para los efectos.
- *Años (o ciclos) de tratamiento:* Puesto que el efecto de las dos estrategias sigue una curva descendente parecida aunque ligeramente más pronunciada para la MDI y que los costes tenían un comportamiento bastante desigual, siendo razonablemente estables para la MDI y rápidamente decrecientes para BICI, inicialmente se obtienen unas RICE extremadamente altas, que van disminuyendo rápidamente (casi al mismo ritmo que disminuyen los costes de la BICI) pero que en ningún momento se sitúan por debajo de los <math>200.000 \text{ €/QALY}</math>.

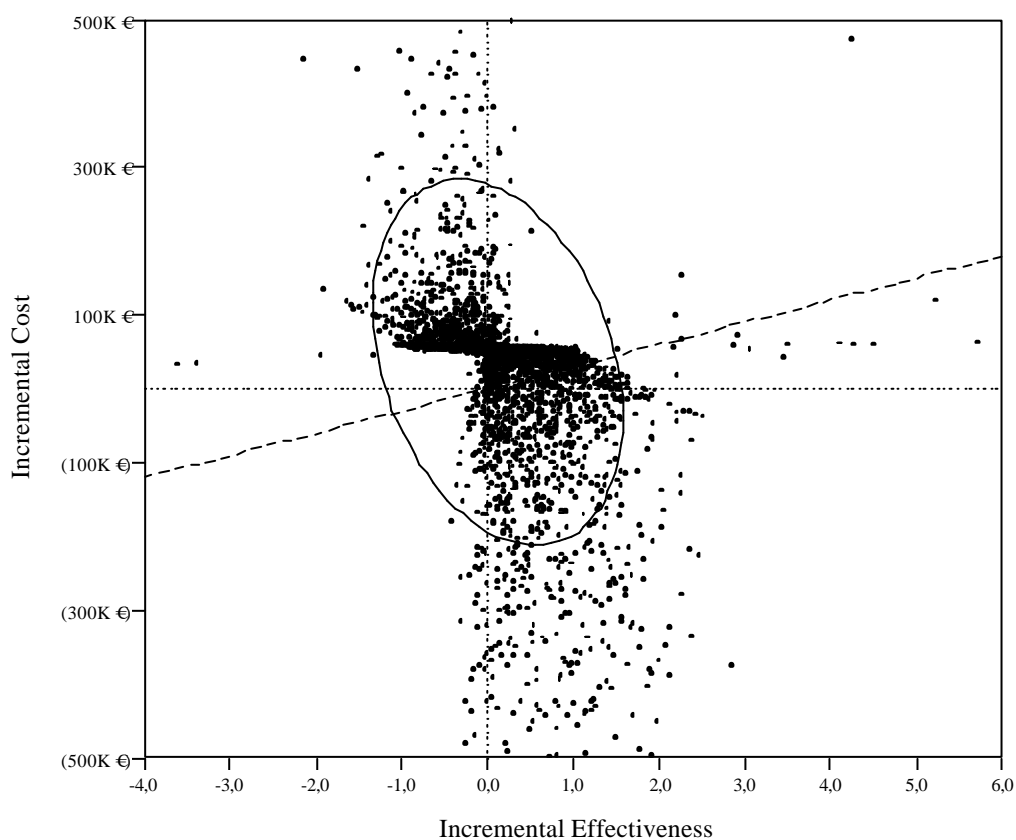
## CONCLUSIONES

- El tratamiento a largo plazo de la DM1 mediante BICI es más efectivo que mediante MDI, aunque la ganancia total de utilidad es escasa.
- El tratamiento a largo plazo de la DM1 mediante BICI es mucho más costoso que mediante MDI.
- La razón incremental de coste efectividad de la BICI respecto de la MDI es muy elevada, claramente por encima de la disponibilidad a pagar generalmente aceptada en España.
- La curva de aceptabilidad de la BICI nos indica que tampoco sería aceptable la generalización del tratamiento de la DM1 mediante BICI para disponibilidades a pagar mucho más elevadas.
- Debido a estas elevadas RICE, no se debe generalizar el uso de la BICI a todos los pacientes, sino reservarla para aquellos casos en que el control adecuado de la DM1 con MDI no sea posible o fracase.

**Figura 1 : Esquema del modelo de decisiones markoviano**

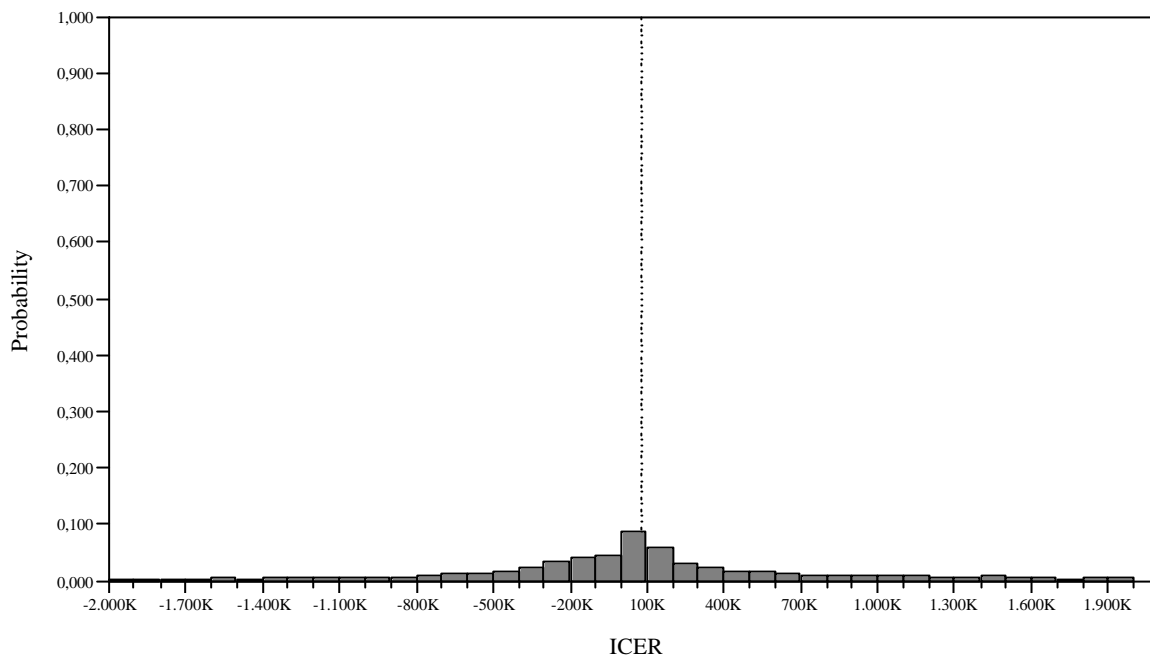


**Gráfico 1: Costes y efectos incrementales de la BICI respecto de las MDI\***

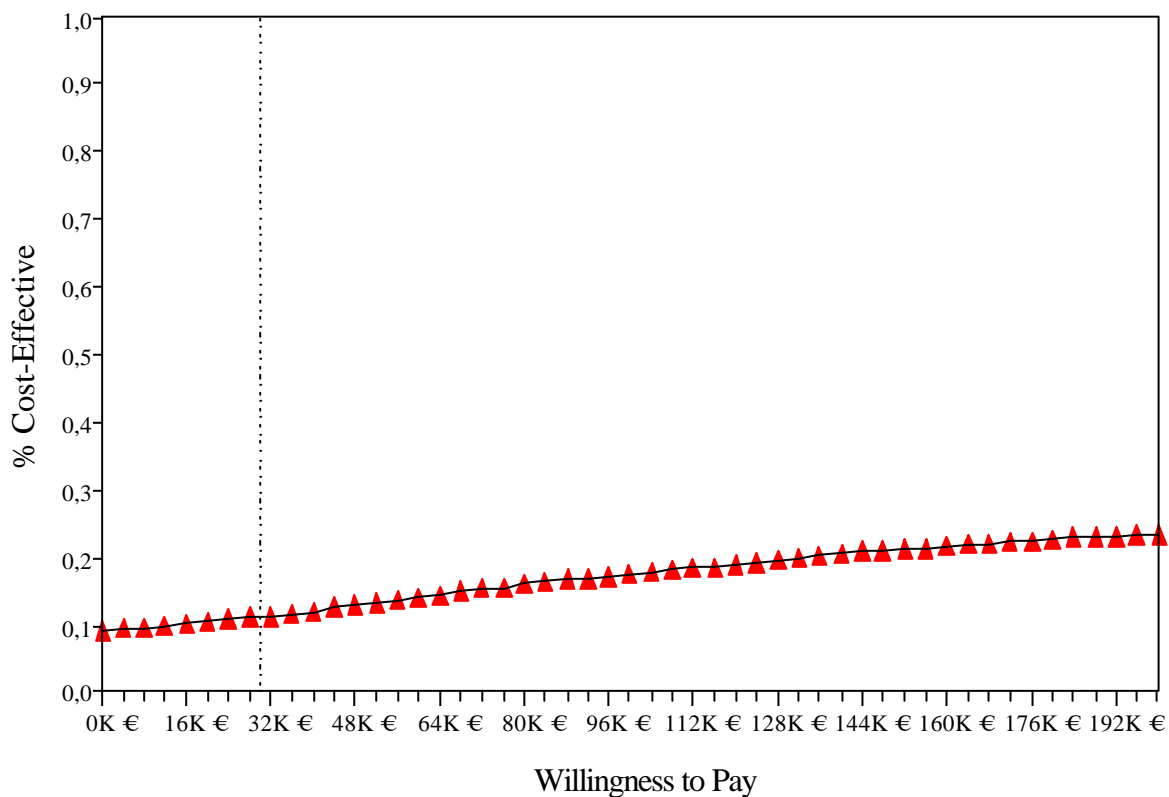


\* el círculo comprende el 95% de los puntos

**Gráfico 2: Detalle de la distribución de Razones Incrementales de Coste-Efectividad (en miles de €QALY).\***

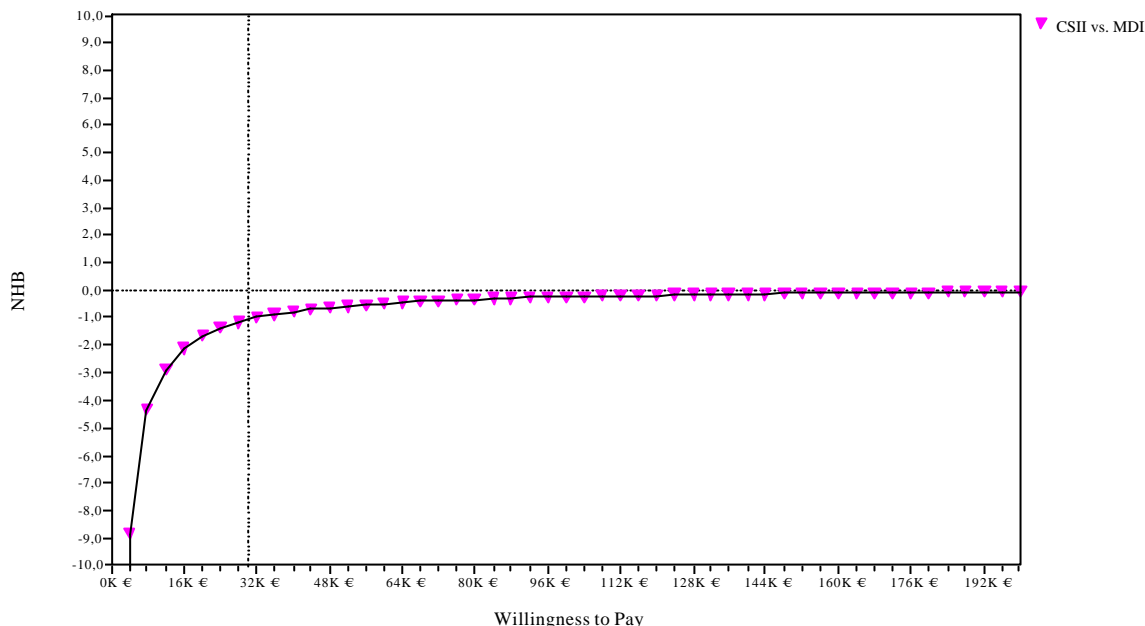


**Gráfico 3: Curva de aceptabilidad para la BICI (en miles de €QALY)\***

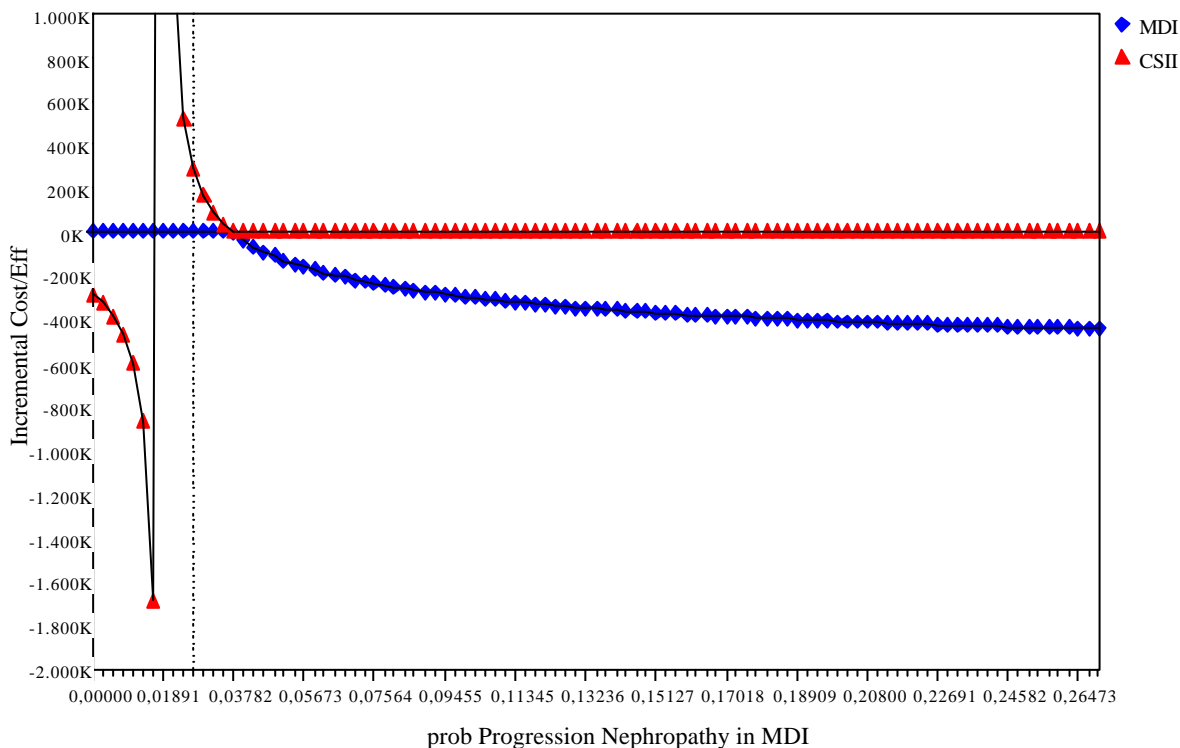


\* La línea de puntos indica el valor en el estudio basal

**Gráfico 4 : Curva de beneficios netos en salud incrementales según la disponibilidad a pagar(en miles de €QALY)\***



**Gráfico 5 : Análisis de sensibilidad de la probabilidad de progresión de la nefropatía en MDI\***



\* La línea de puntos indica el valor en el estudio basal

**Tabla 1: Probabilidades basales del Árbol de Decisiones**

Variable probability	MDI	BICI
CSME en Retinopatía no-Proliferativa Leve <sup>8</sup>	0,038	
Muerte por CAD <sup>14</sup>	0,001	
Muerte por Hipoglicemia Grave <sup>14</sup>	0,001	
Episodio de CAD <sup>14</sup>	0,014	0,031
Fracaso del trasplante renal(OCATT)	0,062	
Trasplante renal por enfermedad terminal renal (OCATT)	0,165	
Fotocoagulación con Láser en Retinopatía no-Proliferativa Moderada -Grave <sup>9</sup>	0,058	
Progresión de la Nefropatía <sup>20,36</sup>	0,027	0,020
Progresión de la Retinopatía <sup>21,22</sup>	0,026	0,015
Episodio de Hipoglicemia Grave <sup>37</sup>	0,089	0,046
Vitrectomía en Retinopatía no-Proliferativa Moderada-Grave <sup>30</sup>	0,050	
Vitrectomía en Retinopatía Proliferativa <sup>30</sup>	0,293	

OCATT: Agencia Catalana de transplantaments (datos no publicados); CSME: Edema Macular Clínicamente Significativo; CAD: Cetoacidosis Diabética; MDI: Múltiples Dosis de Insulina; BICI: Bomba de Infusión Continua de Insulina

**Tabla 2: Costes Unitarios Basales**

	Coste Unitario (€)
BICI	3486,54*
Cirugía de Fístula Arterio-Venosa	4357,19
Enseñanza del Manejo de la BICI	1663,05
Episodio de CAD	1686,48
Episodio de Hipoglucemia Grave	113,47
MDI	848,96**
Control ambulatorio del paciente con enfermedad terminal renal	31090,45
Control ambulatorio del paciente con Macroalbuminuria	5865,93
Control ambulatorio del paciente con Microalbuminuria	588,32
Control ambulatorio del paciente sin complicaciones crónicas	248,33
Control ambulatorio del paciente con trasplante renal	4175,76
Control ambulatorio del paciente con Retinopatía	496,66
Personal para trasplantes	106863,12
Fotocoagulation	114,59
Cirugía de trasplante	3042,13
Vitrectomía	1663,05

CAD: Cetoacidosis Diabética; MDI: Múltiples Dosis de Insulina; BICI: Bomba de Infusión Continua de Insulina; \* costes anuales, incluyendo insulina (0.6IU/70kg peso corporal)<sup>25,38</sup>, lancetas y cánulas; \*\*costes anuales, incluyendo insulina (0.7IU/70kg peso corporal)<sup>25,38</sup> y lancetas.

**Tabla 3: Utilidades de Salud** <sup>28-35</sup>

	UTILITY
Sin Complicaciones Crónicas	0,880
Retinopatía No-Proliferativa Leve	0,880
Retinopatía No-Proliferativa Moderada-Grave	0,847
MicroAlbuminuria	0,826
Retinopatía Proliferativa	0,819
Trasplantado renal	0,800
Edema Macular Clínicamente Significativo	0,782
Ceguera	0,780
MacroAlbuminuria	0,740
Vitrectomía	0,690
Enfermedad Terminal Reanal (tratamiento mediante Diálisis venosa)	0,610

## BIBLIOGRAFIA

- 1 World Health Organization Diabetes estimates and projections [base de dades a internet]. 2004. Consultat el: actualitzat 31-10-03, consultat el: 26-02-04, Disponible a: <http://www.who.int/ncd/dia/databases4.htm>.
- 2 Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 2003; 26(3):917-32.
- 3 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977-86.
- 4 Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom prospective diabetes study 17: A 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 124(Suppl 1S-II):136-45.
- 5 Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin Pump Therapy: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26(4):1079-87.
- 6 Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324(7339):1-6.
- 7 Harding S. Extracts from "Concise Clinical Evidence" Diabetic retinopathy. *BMJ* 2003; 326(7397):1023-5.
- 8 Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, III et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21(1):143-56.
- 9 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology* 1991; 98(5 Suppl):741-56.
- 10 Mauer M, Drummond K. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: I. Study design and baseline characteristics of the study participants. *Diabetes* 2002; 51(5):1572-9.
- 11 Phillips CA, Molitch ME. The relationship between glucose control and the development and progression of diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 2002; 2(6):523-9.
- 12 Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int* 1995; 47(6):1703-20.
- 13 Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study. *Diabetes Care* 2002; 25(5):859-64.
- 14 Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995; 18(11):1415-27.
- 15 Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med* 1991; 90(4):450-9.
- 16 Pla de salut de Catalunya 2002-2005. Estratègies de Salut per a l'any 2010. Barcelona: Direcció General de Salut Pública. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. 2003. Informe Núm. IV.
- 17 Instituto Nacional de Estadística Demografía y población. Tablas de mortalidad de la población de España 1998-1999. Datos por comunidades autónomas: Catalunya. 2004. Consultat el: projectado a 31-12-98, consultat el 15-12-03, Disponible a: <http://www.INE.ES/inebase/cgi/axi>.
- 18 Ortún V. 30.000 euros por AVAC. *Economía y Salud* 2003; 49(17):1-2.
- 19 Pinto JL, Rodríguez R. ¿Cuanto vale la pena gastarse para ganar un año de vida ajustado por calidad? Un estudio empírico. Puig-Junoy J, Pinto JL, Dalmau E, editors. A: El valor monetario de la Salud. ed. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 2001. p. 49-82.
- 20 Esmatjes E, De Alvaro F. Incidence of diabetic nephropathy in Type 1 diabetic patients in Spain: 'Estudio Diamante'. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 57(1):35-43.
- 21 Gonzalez-Clemente JM, Esmatjes E, Adan A, Raitieri JC, Levy I, Gomis R et al. Retinopatía en pacientes con diabetes mellitus dependiente de insulina de corta evolución. *Rev Clin Esp* 1996; 196(4):228-33.
- 22 The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44(8):968-83.

- 23 ORDRE SSS/275/2003, de 17 de juny, per la qual es determinen per a l'any 2003 els preus unitaris i la resta de valors a què es refereix l'article 5 del Decret 179/1997, de 22 de juliol, pel qual s'estableixen les modalitats de pagament que regeixen la contractació de serveis sanitaris en l'àmbit del Servei Català de la Salut. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya, núm. 3910 (23 de juny de 2003). 2004.  
Ref Type: Statute
- 24 Ordre SSS/285/2003, de 17 de juny, per la qual es fixen les tarifes màximes per l'any 2003, dels serveis de transport sanitari contractats pel Servei Català de la Salut. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya núm. 3911. (25 de juny de 2003). 2004.  
Ref Type: Statute
- 25 Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care* 2001; 24(10):1722-7.
- 26 American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2003. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1):S1-S69.
- 27 Who Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2004. Consultat el: 10-02-2004, consultat el 26-02-04, Disponible a: <http://www.whocc.no/atcddd/>.
- 28 Brown MM, Brown GC, Sharma S, Busbee B. Quality of life associated with visual loss: a time tradeoff utility analysis comparison with medical health states. *Ophthalmology* 2003; 110(6):1076-81.
- 29 Brown MM, Brown GC, Sharma S, Shah G. Utility values and diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1999; 128(3):324-30.
- 30 Lovestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O, Agardh E. Type 1 diabetes patients with severe non-proliferative retinopathy may benefit from panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81(3):221-5.
- 31 Kaiser RS, Maguire MG, Grunwald JE, Lieb D, Jani B, Brucker AJ et al. One-year outcomes of panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2000; 129(2):178-85.
- 32 Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol* 1990; 108(7):958-64.
- 33 Lovestam-Adrian M, Agardh E. Photocoagulation of diabetic macular oedema--complications and visual outcome. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78(6):667-71.
- 34 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.
- 35 Catalog of Preference Scores. 2004. Consultat el: consultat el 15-07-03, Disponible a: <http://www.hcra.harvard.edu/pdf/preferencescores.pdf>.
- 36 The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45(10):1289-98.
- 37 DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care* 2002; 25(11):2074-80.
- 38 Canton A, Fernandez M, Conget I, Carreras G, Castell C, Tresserras R. Type 1 diabetes *mellitus* in Catalonia (Spain): chronic complications and metabolic control ten years after the onset. *Med Sci Monit*. In press.