

Paula Montes Rodriguez

Estudio coste-efectividad del  
tratamiento del edema macular  
diabético en el sector sanitario  
Zaragoza III

Director/es

Ascaso Puyuelo, Francisco Javier  
Mateo Gabás, Javier

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**ESTUDIO COSTE-EFECTIVIDAD DEL  
TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO  
EN EL SECTOR SANITARIO ZARAGOZA III**

Autor

**Paula Montes Rodriguez**

Director/es

Ascaso Puyuelo, Francisco Javier  
Mateo Gabás, Javier

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**Escuela de Doctorado**

Programa de Doctorado en Medicina

**2023**



**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO COSTE-EFECTIVIDAD DEL  
TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR  
DIABÉTICO EN EL SECTOR SANITARIO  
ZARAGOZA III**

Autora

**Paula Montes Rodríguez**

Directores

**Javier Mateo Gabás**

**Francisco Javier Ascaso Puyuelo**

Universidad de Zaragoza

Departamento de Cirugía. Área de Oftalmología

2023



# **ESTUDIO COSTE-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO EN EL SECTOR SANITARIO ZARAGOZA III**

**Paula Montes Rodríguez**

Trabajo de investigación presentado para optar al título de:

**Doctor en Medicina**

Directores:

**Dr. D. Javier Mateo Gabás**

Facultativo Especialista de Área, Hospital Clínico Universitario  
“Lozano Blesa” de Zaragoza

Profesor Asociado en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina,  
Universidad de Zaragoza

**Prof. Dr. D. Francisco Javier Ascaso Puyuelo**

Jefe de Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universitario  
“Lozano Blesa” de Zaragoza

Profesor Titular de Oftalmología, Facultad de Medicina, Universidad  
de Zaragoza

Departamento de Cirugía, Área de Oftalmología

Facultad de Medicina

Universidad de Zaragoza

2023

**D. Javier Mateo Gabás,**

Doctor en Medicina. Profesor Asociado en Ciencias de la Salud (PACS), Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza. Facultativo Especialista de Área del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza.

Y

**D. Francisco Javier Ascaso Puyuelo,**

Doctor en Medicina. Profesor Titular de Oftalmología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza. Jefe de Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza.

En calidad de directores de esta tesis,

**CERTIFICAN QUE:**

El trabajo de investigación titulado, **ESTUDIO COSTE-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO EN EL SECTOR SANITARIO ZARAGOZA III**, que presenta Dña. Paula Montes Rodríguez, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra, para optar al GRADO DE DOCTOR, ha sido realizado bajo su dirección, reuniendo las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el tribunal que corresponda.

Y para que conste a los efectos oportunos, firman el presente en Zaragoza, a 17 de julio de 2023.

Fdo. Dr. D. Javier Mateo Gabás

Fdo. Prof. Dr. D. Francisco Javier Ascaso Puyuelo



*Los ojos son el punto donde se mezclan alma y cuerpo.*

Friedrich Hebbel (1813-1863). Poeta y dramaturgo alemán.

## **Agradecimientos**

Al Dr. Francisco Javier Ascaso Puyuelo, por su confianza y su apoyo, en lo profesional y en lo personal. Los cargos conllevan responsabilidades y, en ocasiones, crean abismos. Gracias por tu CERCANÍA.

Al Dr. Javier Mateo Gabás, por permitirme aprender de él, no sólo en la práctica médica, sino también en constancia y capacidad de trabajo. Gracias por transmitirme tu forma de entender la oftalmología y tu ENTUSIASMO.

A la Dra. Juana Martínez Morales, por estar siempre cerca de mí en el momento oportuno. Un soplo de aire fresco. Gracias por tu GENEROSIDAD.

A todos los compañeros del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, con los que he compartido buenos y malos momentos, que me han enseñado, escuchado y ayudado a mejorar en cada paso. GRACIAS A TODOS por contribuir a mi formación y por vuestra amistad.

A todo el personal, que día a día trabaja con nosotros, y nos ayuda infinitamente a hacer más llevadero el esfuerzo, desde la secretaría hasta el quirófano, pasando por las consultas.

A ti, Pablo, por ser la balanza de mi vida, porque siempre me enseñas el lado bueno de las cosas. Sin duda, porque eres quien más me ha alentado en este camino.

A mi familia, mis padres y mis hermanos, por la comprensión infinita, por entenderme y estar siempre a mi lado. Todo lo que soy os lo debo a vosotros.

A mis amigos de Pamplona y a los que me trajó esta ciudad y esta profesión, que entrasteis en mi vida de distintas formas, pero que sois absolutamente imprescindibles.

Gracias por los buenos momentos y por formar parte de mí.

# 1. Índice

1. Índice .....	- 8 -
2. Lista de abreviaturas .....	- 10 -
3. Título .....	- 14 -
4. Equipo .....	- 14 -
5. Centro.....	- 14 -
6. Antecedentes .....	- 14 -
<b>6.1 Epidemiología .....</b>	<b>- 14 -</b>
<b>6.2 Descripción anatómica.....</b>	<b>- 15 -</b>
6.2.1 Descripción macroscópica.....	- 15 -
6.2.2 Descripción microscópica .....	- 16 -
<b>6.3 Patogenia de la enfermedad .....</b>	<b>- 16 -</b>
<b>6.4 Maculopatía o Edema Macular .....</b>	<b>- 18 -</b>
<b>6.5 Cribado, revisiones y problemática socioeconómica asociada.....</b>	<b>- 19 -</b>
<b>6.6 Tratamiento de la Retinopatía diabética y del Edema macular diabético -</b>	<b>- 20 -</b>
6.6.1 Terapias disponibles .....	- 20 -
6.6.1.1 Fármacos antiangiogénicos intravítreos .....	- 20 -
6.6.1.2 Ranibizumab (Lucentis®; Novartis, Basel, Switzerland and Genentech Inc., South San Francisco, CA).....	- 20 -
6.6.1.3 Aflibercept (Eylea®, Bayer, Regeneron, NY, USA).....	- 21 -
6.6.1.4 Corticoides intravítreos para el EMD .....	- 22 -
6.6.1.5 Triamcinolona Acetonida .....	- 22 -
6.6.1.5.1 Implante de liberación prolongada de dexametasona (OZURDEX® Allergan, Inc, Irvine, CA, USA).....	- 22 -
6.6.1.5.2 Implante intravítreo de fluocinolona (ILUVIEN®, Alimera Sciences, Alpharetta, GA) .....	- 24 -
6.6.1.6 Brolucizumab.....	- 25 -
6.6.1.7 Otros tratamientos.....	- 25 -
6.6.2 Manejo del Edema Macular Diabético .....	- 27 -
6.6.2.1 Factores de riesgo asociados.....	- 27 -
6.6.2.2 Valoración del edema .....	- 28 -
6.6.2.3 Abordaje del EMD.....	- 29 -
7. Justificación .....	- 30 -
8. Hipótesis .....	- 31 -
9. Objetivo principal .....	- 32 -
10. Objetivos secundarios .....	- 32 -
11. Tamaño muestral.....	- 32 -
12. Criterios de inclusión .....	- 33 -
13. Criterios de exclusión.....	- 33 -
14. Material y Métodos .....	- 34 -

14.1 Fases del estudio .....	35 -
14.2 Test de calidad de vida asociado a la visión – VFQ-25 .....	38 -
14.3 Diseño del estudio.....	40 -
14.4 AVAC / QALY .....	42 -
14.5 ACE / ICER.....	43 -
14.6 Costes .....	44 -
14.7 Horizonte temporal.....	46 -
14.8 Aspectos éticos .....	47 -
15. Análisis estadístico.....	48 -
15.1 Análisis de sensibilidad .....	48 -
15.2 Validación del modelo .....	50 -
16. Resultados .....	50 -
16.1 Mejoría de la visión .....	50 -
16.2 Mejoría del espesor macular central (EMC).....	53 -
16.3 Calidad de vida asociada a la visión.....	54 -
16.4 Análisis coste-efectividad incremental .....	57 -
17. Discusión .....	62 -
17.1 Fortalezas y limitaciones .....	65 -
18. Conclusiones .....	68 -
19. Presupuesto .....	69 -
20. Conflicto de intereses .....	69 -
21. Bibliografía .....	70 -
22. Anexos .....	78 -
ANEXO I: ESCALA VFQ-25 .....	78 -
ANEXO II: PROTOCOLO CEMA JUNIO 2018.....	86 -

## 2. Lista de abreviaturas

- ACV:** Accidente cerebro-vascular
- ACE:** Análisis coste-efectividad
- ADA:** Academia Americana de Diabetes
- ADO:** Antidiabéticos orales
- AFG:** Angiofluoresceingrafía
- AM:** Agujero Macular
- AMIR:** Anomalías Microvasculares Intra Retinianas
- Anti VEGF:** Antiangiogénicos
- ArrV:** Arrosamiento Venoso
- AVAC:** Año de Vida Ajustado por Calidad
- AVM:** Adhesión Vítreo-Macular
- C:** Cuadrante
- CAE:** Centro de Atención Especializada
- CEMA:** Comisión de Evaluación de Medicamentos de Aragón
- CNM:** Cámara No Midriática
- CRV:** Cirugía Retino-Vítrea
- CSME:** *Clinically Significant Macular Edema*
- CV:** Campo Visual
- DCCT:** *Diabetes Control and Complications Trial*
- DD:** Diámetro de Disco
- DE:** Desviación Estándar
- DEX:** Implante de Dexametasona intravítreo
- DHA:** Ácido docosahexanoico
- DIRECT:** *Diabetic retinopathy candesartan trial*
- DM:** Diabetes Mellitus
- DM1:** Diabetes Mellitus tipo 1
- DM2:** Diabetes Mellitus tipo 2

**DMAE:** Degeneración Macular Asociada a la Edad

**DR:** Desprendimiento de Retina

**DRCR.net:** Red norteamericana de investigación en retinopatía diabética

**DRS:** *Diabetic Retinopathy Study*

**DRVS:** *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study*

**EA:** Exudado Algodonoso

**ED:** Exudado Duro

**EM:** Edema Macular

**EMA:** Agencia Europea del Medicamento

**EMC:** Espesor Macular Central

**EMCS:** Edema Macular Clínicamente Significativo

**EMD:** Edema Macular Diabético

**EMD-T:** Edema Macular Diabético Traccional

**EMP:** Edema Macular Pseudofáquico

**EMQ:** Edema Macular Quístico

**ETDRS:** *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

**FA:** Acetónido de Fluocinolona

**FDA:** *Food and Drug Administration*

**FEC:** Facoemulsificación

**FID:** Federación Internacional de la Diabetes

**FIELD:** *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*

**FO:** Fondo de Ojo

**GDRPG:** *Global Diabetic Retinopathy Project Group*

**GNV:** Glaucoma Neovascular

**H:** Hemorragia

**HbA1c:** Hemoglobina glucosilada

**HR:** *Hazard Ratio*

**HRF:** Puntos hiperreflectivos

**HTA:** Hipertensión Arterial

**HUI:** *Health Utilities Index*

**HV:** Hemovítreo

**ICER:** *Incremental Cost Effectiveness Ratio*

**IVA:** Inyección intravítrea de Aflibercept

**IVB:** Inyección intravítrea de Bevacizumab

**IVR:** Inyección intravítrea de Ranibizumab

**IVTS:** *International Vitreomacular Traction Study Group*

**kDa:** Kilo Dalton

**MAVC:** Mejor Agudeza Visual Corregida

**MLE:** Membrana Limitante Externa

**MLI:** Membrana Limitante Interna

**NEI VFQ-25:** *National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25*

**NICE:** Instituto Nacional de Salud y Excelencia en la Atención

**NV:** Neovaso

**OCT:** Tomografía de Coherencia Óptica

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PASCAL:** *PAtterned SCAn Laser*

**PFC:** PanretinoFotoCoagulación

**PIO:** Presión Intra Ocular

**PRN:** Pauta según necesidad (Pro-Re-Nata)

**PL:** Percepción de Luz

**PVL:** Precio de Venta del Laboratorio

**QALY:** *Quality Adjusted Life Year*

**RCEI:** Relación Coste Efectividad-Incremental

**RD:** Retinopatía Diabética

**RDNP:** Retinopatía Diabética No Proliferativa

**RDP:** Retinopatía Diabética Proliferativa

**RDT:** Retinopatía Diabética Tratable

**RR:** Riesgo Relativo

**SAP:** Sinequias Anteriores Periféricas

**SD-OCT:** Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral

**SNS:** Servicio Nacional de Salud

**SSD-OCT:** Tomografía de Coherencia Óptica *Swept Source*

**TAIV:** Triamcinolona Acetonido Intravítrea

**tPA:** activador tisular del plasminógeno

**T&E:** Tratar y extender (*Treat and Extend*)

**TVM:** Tracción Vítrea-Macular

**VEGF:** Factor de crecimiento del endotelio vascular

**VFQ-25:** *Visual Function Questionnaire*

**WESDR:** *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic*

**ZAF:** Zona Avascular Foveal

**μA:** Microaneurisma

### 3. Título

Estudio coste-efectividad del tratamiento del edema macular diabético en el sector sanitario Zaragoza III.

### 4. Equipo

Paula Montes Rodríguez (investigadora principal y Facultativo Especialista de Área de Oftalmología), Javier Mateo Gabás (tutor y Facultativo Especialista de Área de Oftalmología), Francisco Javier Ascaso Puyuelo (jefe de Servicio de Oftalmología y Profesor Titular de Universidad).

### 5. Centro

Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.

### 6. Antecedentes

#### 6.1 Epidemiología

La diabetes es, actualmente, la primera causa de ceguera en la población laboral en países desarrollados, afectando a un 6-18% de la población española.<sup>1</sup> El principal motivo de pérdida de visión en los pacientes diabéticos es el edema macular (EM), presente en un 5,5% de ellos aproximadamente.<sup>1</sup>

El porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) que desarrollan retinopatía diabética (RD) en los primeros 5 años de evolución de su enfermedad es del 2%, y por encima de los 15 años de evolución de la diabetes de un 98%. En el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), desarrollan RD antes de los 5 años de enfermedad un 20%, mientras que un 80% lo hacen tras 15 años de enfermedad.<sup>1</sup>

Numerosos estudios clínicos prospectivos (como el *Diabetic Retinopathy Study –DRS-*, el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study –ETDRS-*, el *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study –DRVS-*, o el *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy –WESDR-*) han servido para aclarar la historia natural de la RD. En particular, el *ETDRS*, que a partir de fotografías del fondo de ojo (retinografías), ha permitido identificar un

pequeño número de características que pueden observarse en la RD no proliferativa y que permiten predecir con bastante exactitud la progresión de la enfermedad. Los signos clínicos más importantes son:

- Hemorragias y/o microaneurismas.
- Anomalías vasculares intrarretinianas.
- Arrosariamiento venoso.
- Exudados blandos.

Además, todos estos estudios ponen de manifiesto que algunos de los factores de riesgo más relevantes en el desarrollo de RD en los pacientes diabéticos son:

- Control glucémico: la hemoglobina glicosilada (HbA1c) determina la gravedad de la afectación retiniana.
- Tiempo de evolución de la diabetes mellitus: marca la prevalencia de la RD.
- Tipo de diabetes mellitus: mayor riesgo de afectación retiniana en la DM1.
- Hipertensión arterial (HTA): implica mayor gravedad y rapidez de evolución de la RD.

La presencia de RD en estos pacientes es un indicador de enfermedad sistémica grave y obliga a realizar una evaluación clínica completa, ya que supone un riesgo aumentado de otras patologías graves como son el infarto agudo de miocardio, la amputación y la muerte.

## 6.2 Descripción anatómica

La retina es la capa más interna del globo ocular. Su función es transformar la luz que recibe en un impulso nervioso que viaja hasta el cerebro a través del nervio óptico, y se convierte en las imágenes que somos capaces de percibir.

El término retina tiene su origen en el vocablo latino “rete” que significa red, ya que la primera persona en referirse al mismo, Herófilo de Caledonia, la describió hace más de 2000 años como una pequeña red.

A finales del siglo XIX, nuestro Premio Nobel, Santiago Ramón y Cajal, reveló por vez primera la estructura microscópica de la retina. Hasta Cajal, la retina se concebía como una membrana integrada por una serie de capas reticulares y granulares de significado incierto. Tras sus trabajos, apareció como una verdadera estructura neural, en la que tipos específicos de células nerviosas llevaban el mensaje visual hacia los centros encefálicos a lo largo de rutas perfectamente definidas. En particular, dentro de los logros de esos estudios estaba la caracterización de diversos tipos de células bipolares, amacrinas y ganglionares, la identificación de las diferentes subcapas en la capa plexiforme interna y el descubrimiento de las fibras centrífugas y las fibras interplexiformes.

### 6.2.1 Descripción macroscópica

La retina está formada por un entramado de células nerviosas que viajan hasta el cerebro a través del nervio óptico. Esto hace que tengan una distribución anatómica especial:

- **Papila óptica:** es la cabeza del nervio óptico, donde se agrupan todas las prolongaciones de las neuronas para llevar el impulso hasta el cerebro.
- **Arteria y vena de la retina:** Son las encargadas de nutrir las capas más internas de la retina.
- **Mácula:** Es la zona de la retina encargada de la visión central, de la visión fina de los detalles de las cosas (como por ejemplo leer o enhebrar una aguja).
- **Fóvea:** Es el centro de la visión, donde se enfocan los rayos de luz que llegan a la retina.
- **Retina periférica:** Es la que nos permite la visión periférica. Si alguien está fuera del lugar al que miramos, la retina periférica nos permite reconocerlo por su forma.
- **Vítreo:** Es el gel que ocupa la cavidad del globo ocular. Es transparente y está pegado a la retina. Con la edad va experimentando un proceso de envejecimiento y es el responsable de las “moscas volantes” que presentan algunos pacientes.

### 6.2.2 Descripción microscópica

Anatómicamente, la retina está constituida por diez capas bien diferenciadas que se extienden desde la membrana limitante interna (en contacto con el humor vítreo) hasta el epitelio pigmentado que descansa sobre la coroides. Están íntimamente conectadas para ir transformando la señal de luz que reciben en el impulso nervioso. Para describirlas pueden agruparse en tres secciones para hacerlo de manera más comprensible:

- **Epitelio pigmentario y fotorreceptores:** Los fotorreceptores son los encargados de transformar la luz en señal eléctrica. Hay dos tipos:
  - **Conos:** funcionan con mucha luz, son los encargados de la visión de los colores.
  - **Bastones:** responsables de la visión nocturna.
- **Células bipolares:** Transmiten la señal hasta las células ganglionares.
- **Células ganglionares:** Constituyen la última capa. De ellas nacen las prolongaciones nerviosas que formarán el nervio óptico.

### 6.3 Patogenia de la enfermedad

La retina está recubierta por las arterias y venas retinianas y por una red de capilares (salvo en la mácula). Los capilares microscópicos consisten en una capa de células endoteliales que se extiende sobre la capa basal rodeada de los pericitos. Las uniones entre las células endoteliales son bastante firmes y responsables de la barrera hematorretiniana impidiendo el paso de la sangre y de las proteínas de la misma como la albúmina u otras lipoproteínas.

La capa basal, sobre la que reposan las células endoteliales, está formada por fibras de colágeno, laminina y proteoglicanos, constituyendo el soporte sobre el que se asientan las células endoteliales y regulando la división y migración de las mismas. Los pericitos que rodean los microcapilares son células contráctiles y se cree que sirven para la regulación del flujo sanguíneo y la proliferación de las células endoteliales.

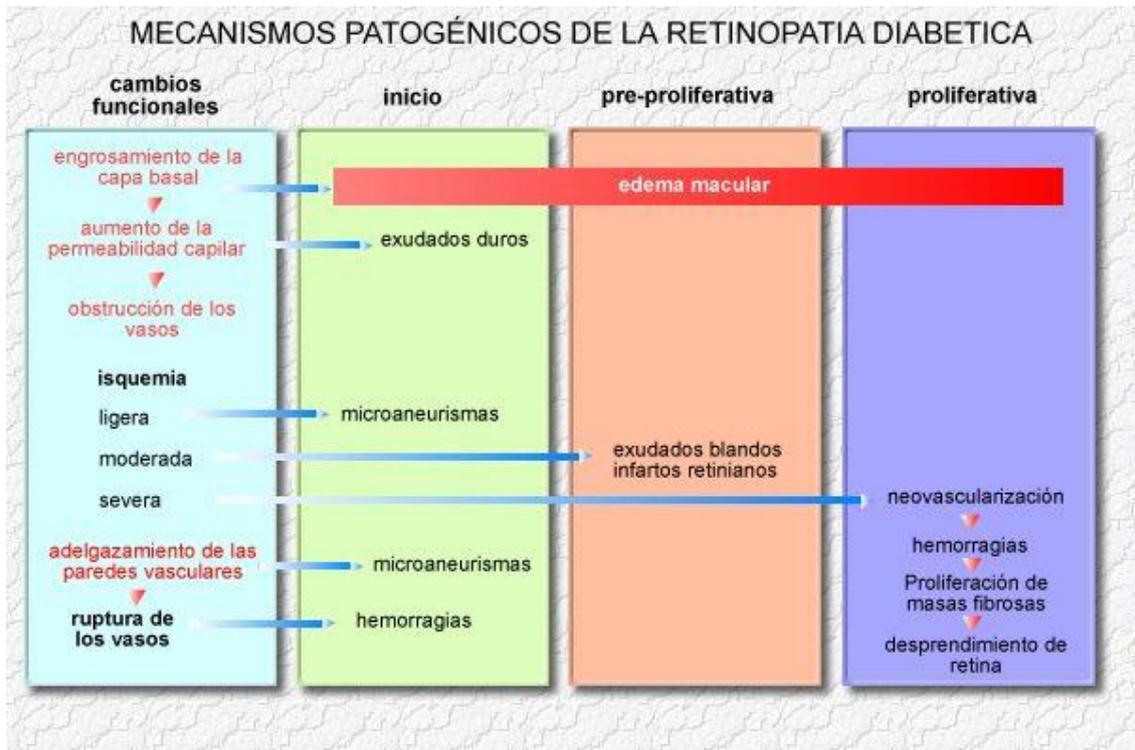
Los primeros cambios que se observan en pacientes con RD consisten en el engrosamiento de la capa basal de la retina (lo que refleja cambios en su composición química) y en la pérdida de pericitos. Se ha comprobado en los animales con diabetes experimental que aumenta la cantidad de colágeno y laminina de la capa basal disminuyendo los proteoglicanos. Además, algunas proteínas de soporte de esta capa experimentan una considerable glicosilación, lo que interfiere con sus funciones biológicas y algunos componentes de la sangre como son la fibronectina, el plasminógeno y la  $\alpha_2$ -macroglobulina, que se acumulan sobre la misma.

Aunque la pérdida de pericitos no es un fenómeno exclusivo de la RD (se observa también en otras enfermedades vasculares o simplemente durante el envejecimiento), se le supone implicado en toda una serie de procesos que tienen lugar en la RD: formación de microaneurismas, aumento de flujo sanguíneo a los capilares retinianos, neovascularización, etc. Al debilitarse las paredes vasculares, aparecen no solo los microaneurismas, sino que también se observa un incremento de la permeabilidad capilar. El paso a través de la barrera hematorretiniana de grandes proteínas y lipoproteínas poco solubles ocasiona la precipitación de estas, formándose los exudados blandos y duros. Al principio, estos aglomerados son eliminados mediante los macrófagos, pero finalmente acaba por formarse un depósito fibroso, lipídico, visible por fundoscopia de exudados duros.

El debilitamiento de las paredes vasculares facilita la aparición de pequeñas hemorragias puntuales, que se observan en los primeros estadios de la RD. Sin embargo, el fenómeno más importante presente en las lesiones microvasculares, consiste en la obstrucción de los vasos, lo cual ocasiona zonas isquémicas. Esta suele ir acompañada de otras anomalías vasculares y microvasculares como la formación de bucles, arrosamientos venosos, dilataciones y estenosis. Cuando la isquemia alcanza amplias áreas de la retina, comienza la neovascularización, característica principal de la RD proliferativa (RDP).

La patología de la RD en su estadio final proliferativo consiste en un círculo vicioso: los nuevos vasos formados experimentan rupturas con hemorragias y fugas. La coagulación induce la entrada de macrófagos, que acaban por depositarse una vez repletos de lípidos, liberando factores de crecimiento, los cuales a su vez inducen neovascularización. La tracción que estos originan en el vítreo acaba por producir desprendimiento de retina en mayor o menor grado. El desprendimiento de retina total produce una grave pérdida de la visión, debiéndose intervenir rápidamente si se quiere evitar la ceguera total.

Los mecanismos subyacentes de la RD se resumen en la Figura 1.



**Figura 1.** Mecanismos patogénicos de la RD. Iqb.es

## 6.4 Maculopatía o Edema Macular

La maculopatía isquémica que característicamente se desarrolla en el contexto de la RD, consiste en lesiones focales, difusas, isquémicas o mixtas de la mácula. Se debe a la ruptura de microaneurismas o capilares dilatados con la consiguiente acumulación de fluidos, lo cual resulta en un engrosamiento retiniano localizado (edema macular focal). La absorción de fluidos en los alrededores ocasiona la precipitación de lipoproteínas insolubles en forma de exudados duros, delimitando las zonas de engrosamiento de la retina.

Cuando las fugas microvasculares se extienden más ampliamente, la mácula aparece engrosada de forma más difusa con pérdida del reflejo foveal a la luz. La agudeza visual (AV) puede estar bastante reducida.

La maculopatía isquémica diabética se caracteriza por una oclusión microvascular central, a menudo confluyente con un área periférica sin perfusión. Las fugas pueden estar limitadas a los vasos periféricos, con lo que el engrosamiento retiniano puede ser mínimo. El diagnóstico requiere de la angiografía fluoresceínica ya que la oftalmoscopia puede estar limitada por la presencia de agregados hemorrágicos, vasos ocluidos y otras masas difusas.

La maculopatía suele ir asociada a la deposición de exudados duros: en la maculopatía focal, estos suelen estar dispuestos en forma circular alrededor de las fugas microvasculares. En la maculopatía difusa, los exudados son menos prominentes y

pueden estar limitados a la periferia de la mácula edematosa. Cuando los exudados recubren la fovea se produce una pérdida de AV.

## 6.5 Cribado, revisiones y problemática socioeconómica asociada

La RD supone un gran problema médico-social hoy en día, pues puede llevar al paciente diabético a la ceguera por la RD cuando se encuentra en los estadios avanzados, ya sea por una RDP y/o un edema macular diabético (EMD) que incluye el centro de la fovea; por lo que es fundamental actuar sobre los factores de riesgo que intervienen en su desarrollo y evolución.

La evidencia científica refleja que la intervención sobre sus factores de riesgo, así como su diagnóstico precoz, constituyen las herramientas fundamentales para evitar la aparición y progresión de la enfermedad. La RD es asintomática en sus etapas iniciales. No existen signos de alerta temprana y el riesgo de ceguera puede ser reducido de manera significativa si se detecta y se trata de manera oportuna; por lo tanto, la exploración oftalmológica en el paciente diabético juega un papel fundamental en la prevención de la ceguera.

Un buen manejo de la RD implica, en primer lugar, la identificación de aquellos pacientes con riesgo de padecer pérdida visual por la diabetes antes de que el daño sea irreversible. Por ello, todos los pacientes diabéticos deberían ser explorados, bajo midriasis, por un oftalmólogo de forma periódica (Nivel de evidencia 1, Grado recomendación A). El problema es el bajo cumplimiento de esta recomendación, además del gran número de población sin afectación ocular que debería ser cribada con la consiguiente sobrecarga asistencial innecesaria para los oftalmólogos (se calcula que alrededor del 70% de los diabéticos no tiene signos de RD). El uso de cámaras no midriáticas (CNM) y la telemedicina han demostrado ser útiles para este fin (sensibilidad >80% y especificidad >90%), ya que permiten a los oftalmólogos concentrar los recursos disponibles en el manejo de pacientes con patología tratable en vez de invertirlo en realizar labores de cribado para detectar la enfermedad.<sup>2</sup>

La primera exploración bajo midriasis será:

- **Diabetes tipo 1:** a los 3-5 años del diagnóstico de la DM. En caso de presentarse algún signo de RD se podría mantener el control ocular en los centros hospitalarios, en base al alto grado de complicaciones y el carácter agresivo de las mismas (Grado de recomendación A).
- **Diabetes tipo 2:** la primera revisión se hará en el momento del diagnóstico (Grado de recomendación A) aconsejándose controles anuales o bienales posteriores si no hay factores de riesgo asociados hasta la aparición de algún grado de RD (Grado de recomendación B).

Un buen manejo de la RD implica además un abordaje multidisciplinar, de forma que exista un tratamiento coordinado al menos, entre el endocrinólogo/médico de familia y el oftalmólogo. De esta forma, se sabe que el control intensivo de la glucemia disminuye la aparición de EMD,<sup>3</sup> así como la progresión de la RD,<sup>4</sup> efecto que persiste durante más de 10 años (existencia de una «Memoria Metabólica»),<sup>5</sup> y la función visual informada por el paciente es significativamente más alta hasta 30 años después.<sup>6</sup> Además, la terapia

intensiva es más eficaz cuando se introduce durante los primeros 5 años de la diabetes (prevención primaria), que cuando se introduce después de que las complicaciones ya se han comenzado a desarrollar (prevención secundaria).<sup>7</sup>

## **6.6 Tratamiento de la Retinopatía diabética y del Edema macular diabético**

### 6.6.1 Terapias disponibles

#### *6.6.1.1 Fármacos antiangiogénicos intravítreos*

Hoy en día, el tratamiento de primera línea del EMD se basa en la administración de inyecciones intravítreas de fármacos antiangiogénicos o de corticoides.<sup>8,9,10</sup>

La implicación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en la patogenia del EMD ha sido ampliamente demostrada al ser el responsable del aumento de la permeabilidad vascular por acción directa sobre las *tight junctions*. Además, se ha visto que los niveles del VEGF son tanto más elevados cuanto mayor es la severidad de la RD o del EMD.<sup>11</sup>

El desarrollo y la posterior comercialización de fármacos de uso intravítreo capaces de bloquear a este factor ha cambiado el paradigma del tratamiento de esta enfermedad al demostrar su capacidad para recuperar la AV en aquellos casos en los que hay una clara afectación de la retina central.

En la actualidad, de los tres antiangiogénicos utilizados en nuestro país para esta indicación oftalmológica, solo ranibizumab y aflibercept disponen de la aprobación de la indicación por parte de las agencias reguladoras, Agencia Europea del Medicamento (EMA) y *Food and Drug Administration* (FDA), mientras bevacizumab se usa fuera de indicación.

#### *6.6.1.2 Ranibizumab (Lucentis®; Novartis, Basel, Switzerland and Genentech Inc., South San Francisco, CA)*

Este fármaco es un anticuerpo monoclonal que reconoce y se une de forma específica al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano. Comercializado con el nombre de Lucentis®, fue aprobado para su uso en EMD en enero de 2011 y es un fármaco antiangiogénico del que se dispone de una gran cantidad de evidencia científica en estos momentos.

Desde un punto de vista clínico, las variables que rigen el tratamiento con ranibizumab (RBZ) son la afectación de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) y el grosor macular central más que el tipo de edema del que se trate. Se deja a criterio del oftalmólogo el uso en monoterapia o como terapia combinada con láser.

La pauta según necesidad (Pro-Re-Nata: PRN) de tratamiento recomendada para este fármaco, tanto si se combina con láser como si no, exige la realización de varias inyecciones intravítreas consecutivas administradas con una periodicidad mensual hasta alcanzar la máxima AV posible para cada paciente. Pues bien, cuando se alcanza esa estabilidad visual se recomienda suspender el tratamiento. Una vez estabilizado el edema, se revisará al paciente cada 2-3 meses y cuando se constate disminución de su visión debido a la progresión del edema (aumento del engrosamiento macular central) se retratará, ahora ya con inyecciones a demanda hasta alcanzar de nuevo la estabilidad visual, momento en el cual se dejará otra vez de tratar.

Sin embargo, en la actualidad, la pauta más extendida y aceptada es *treat and extend* (T&E). La pauta T&E consiste en la extensión de los intervalos de tratamiento una vez administrada la fase de carga y estabilizada la AV en periodos de 1 mes hasta un máximo de 12 semanas. De esta manera se individualiza a los pacientes en función de la respuesta, pero se trata en todas las visitas. La no inferioridad frente a la pauta estándar demostrada en el estudio RETAIN permitió su inclusión en los distintos protocolos y guías de práctica clínica.<sup>12</sup>

Las complicaciones oculares asociadas a la administración del fármaco son poco frecuentes y parecen estar más relacionadas con el procedimiento de inyección que con el fármaco en sí. Éstas incluyen endoftalmitis (<0.8%), lesión del cristalino (0-0.7%) o desprendimientos de retina (0.03%- 0.17%).

En resumen, las inyecciones mensuales de RBZ son eficaces en el tratamiento del EMD y enlentecen la progresión de la isquemia macular, así como la progresión de la RD.

#### *6.6.1.3 Aflibercept (Eylea®, Bayer, Regeneron, NY, USA)*

Aflibercept (VEGF Trap-Eye) es una proteína de fusión recombinante soluble que se une a todas las formas del VEGF-A y al factor de crecimiento placentario. Comercializada con el nombre de Eylea®, dispone desde 2014 de la aprobación de la indicación para el tratamiento de los pacientes con EMD y disminución de la AV y desde entonces su eficacia y su uso están avalados por importantes estudios que han generado gran cantidad de evidencia científica de primer nivel.

El estudio DAVINCI es un ensayo fase 2 que se diseñó para evaluar la seguridad y eficacia de este fármaco en pacientes con EMD y que puso de manifiesto los buenos resultados funcionales que ofrecía este fármaco en esta patología.<sup>13</sup>

Los estudios VISTA y VIVID son los ensayos de fase 3 destinados a evaluar la seguridad y eficacia de aflibercept en pacientes con EMD.<sup>14</sup> En ellos se compararon 2 regímenes de tratamiento con este fármaco frente a láser. Los pacientes fueron seguidos durante 3 años siendo claramente mejores los resultados anatómicos y funcionales en los pacientes tratados con aflibercept independientemente de la pauta de administración y con un buen perfil de seguridad.

En base a los resultados de estos estudios VISTA y VIVID, la EMA aprobó en 2014 la indicación de EMD siendo entonces la pauta recomendada de 5 inyecciones mensuales

de 2 mg seguidas de la administración bimestral. En la actualidad se ha incluido también en ficha técnica la pauta de T&E para su uso durante la fase de mantenimiento.

También y al igual que sucede con RBZ, aflibercept actúa sobre la enfermedad de base. Son numerosos los trabajos publicados en los que se hace referencia a los resultados de los subanálisis de los estudios VISTA y VIVID que ponen de manifiesto la capacidad de aflibercept de frenar la evolución de la RD y de mejorar el estadio de severidad de la misma.

#### *6.6.1.4 Corticoides intravítreos para el EMD*

El empleo de corticoides intravítreos en el EMD viene realizándose desde hace tiempo fuera de la indicación. Sin embargo, se dispone ya de dos dispositivos de liberación controlada aprobados para su uso en esta patología, aunque con ciertas limitaciones.

#### *6.6.1.5 Triamcinolona Acetónido*

Se trata de un corticoesteroide de larga duración que debido a su presentación farmacológica en forma de suspensión y a su insolubilidad en agua se libera lentamente. La acción antiinflamatoria la ejerce fundamentalmente por inhibición de la fosfolipasa A2, enzima que juega un papel importante en la cadena inflamatoria, que metaboliza los fosfolípidos de membrana celulares en ácido araquidónico libre. Los corticoides actúan directamente sobre la célula endotelial inhibiendo la producción endotelial del ácido araquidónico, impidiendo así su metabolización y la creación de mediadores proinflamatorios como las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, que a nivel ocular pueden producir vasodilatación capilar, aumento de la permeabilidad vascular y edema retiniano. Este mecanismo explica su uso en el edema macular de tipo inflamatorio, como ocurre con el edema macular quístico (EMQ) asociado a uveítis y al síndrome de Irving-Gass.

Las complicaciones descritas con el uso de la triamcinolona acetónido intravítrea (TAIV) (glaucoma, DR, cataratas, endoftalmitis - 0.05%-...) y los problemas legales que pueden derivarse de su uso hacen que, en la práctica clínica habitual, a día de hoy apenas se utilice este fármaco y que cada vez seamos más restrictivos en cuanto a la selección del paciente.

Para otras alternativas como los implantes de dexametasona o fluocinolona hay ya amplia experiencia para esta indicación y las condiciones de uso se detallan a continuación.

##### *6.6.1.5.1 Implante de liberación prolongada de dexametasona (OZURDEX® Allergan, Inc, Irvine, CA, USA)*

Es un dispositivo biodegradable de ácido poliglicólico de 0.46 mm de diámetro y 6 mm de longitud con un inyector de 22 gauges que libera dexametasona durante 4 a 6 meses y cuenta con la aprobación de la indicación para EMD tanto por parte de la EMA como de la FDA. Para todos los parámetros de eficacia, la magnitud de la respuesta al tratamiento es mayor con 700 µg (0.7mg) que con 350 µg sugiriendo una relación dosis-respuesta.

El estudio MEAD es el estudio de fase 3 que se diseñó para evaluar la seguridad y eficacia de dos dosis de dexametasona frente a la simulación en pacientes con EMD ( 350 y 700 µg ).<sup>15</sup> A los 3 años los pacientes tratados con dexametasona ganaban más (  $\geq 15$  letras el 23.3% frente al 10.9% en el grupo de tratamiento simulado) y perdían menos AV, siendo superiores los resultados para los pacientes pseudofáquicos y para la dosis de 700 µg. Los intervalos de tratamiento eran 6 meses, pero se permitía revisar a los pacientes para valorar la necesidad de retratamiento a los 3 meses, lo que ha permitido saber que el intervalo de tratamiento de 6 meses es demasiado largo.

Un dato importante a la hora de valorar el tratamiento con corticoides es la seguridad local. Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron las cataratas y el aumento de la presión intraocular (PIO). Las cataratas progresaron en más del 60% de los pacientes, por lo que se debe informar a los pacientes que en un alto porcentaje de ellos va a progresar la catarata. Se produjo un aumento de la PIO en casi el 40%, con un pico máximo entre 1,5 y 2 meses que se corrigió con medicación hipotensora en la mayoría de los casos, siendo la cirugía filtrante necesaria solo en el 0.3%. El aumento de la PIO fue generalmente transitorio, alcanzando un pico aproximadamente a las 6 semanas después de cada inyección de implante de dexametasona, con la PIO retornando a los niveles basales dentro de los 6 meses posteriores a la inyección. La incidencia y el grado de elevación de la PIO después de cada inyección de implante de dexametasona no cambió apreciablemente durante el período de tratamiento de 3 años. Esto indica que no había efecto acumulativo del implante de dexametasona en la PIO.<sup>16</sup>

Los implantes de Ozurdex® deben evitarse, en principio, en pacientes con excavación papilar  $>0.8$ . El aumento de la PIO era más probable en pacientes con historia de respuesta a los corticoides (44.5% vs 31.1%). Parece apropiado que la primera revisión tras la inyección del implante sea a las 6-8 semanas para poder valorar la respuesta terapéutica y cualquier incremento de la PIO, mientras que la segunda revisión se hará a las 16 semanas para decidir si es necesario reinyectar y posteriormente cada 4-8 semanas.<sup>17</sup>

El tratamiento con Ozurdex® no afecta la HbA1c ni a la función renal (creatinina), sin embargo, produce un aumento leve y transitorio en el perfil lipídico en los diabéticos (al inicio del tratamiento con Ozurdex® el LDL colesterol pasa de 81.1 a 92.4 mg/dl,  $p = 0.03$ ).

Por lo tanto, e incluso cuando el perfil de seguridad sistémico haría Ozurdex® preferible a los anti-VEGF en los primeros 6 meses después del infarto agudo de miocardio, sería aconsejable monitorizar los niveles de lípidos después del inicio de las inyecciones de Ozurdex® si estas se hacen bilaterales.<sup>18</sup>

Teniendo en cuenta el perfil de seguridad, la EMA ha aprobado el uso de Ozurdex® (2014) en el EMD en:

- Ojos pseudofáquicos
- Ojos que vayan a ser intervenidos de cataratas
- Ojos con edemas refractarios a otras terapias

Con la aprobación en Europa y la ficha técnica vigente en España se ha elaborado el esquema de tratamiento, dejando a criterio del oftalmólogo su uso en pacientes fáquicos cuando lo considere necesario.

#### 6.6.1.5.2 Implante intravítreo de fluocinolona (ILUVIEN®, Alimera Sciences, Alpharetta, GA)

Iluvien® es un dispositivo no biodegradable de acetónido de fluocinolona (FA) de 3,5 mm de longitud, 0,37 mm de diámetro de uso intravítreo con un inyector de calibre 25 gauges, para el tratamiento del EMD en base a la publicación de los resultados del estudio FAME. Se trata de un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, prospectivo, controlado y randomizado en el que se incluyeron 956 pacientes con EMD tratados con este dispositivo y seguidos durante 3 años. A partir de los 12 meses se permitía retratar y a partir de la sexta semana se podía realizar un tratamiento de láser de rescate.<sup>19</sup> Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvo una ganancia visual de 15 letras a los 24 meses frente al 16% en el grupo de placebo. Estos resultados fueron similares a los 36 meses, con la necesidad de más de una inyección en solo el 25% de los pacientes.

Los resultados de este estudio a 3 años han mostrado una mejoría significativa de la AV y una reducción del espesor macular mucho más favorable para los pacientes EMD crónicos de más de tres años de evolución.

El implante aprobado contiene 0,19 mg de FA que se libera inicialmente a 0.25 µg / día (promedio, 0.2 µg / día) y dura 36 meses. Esta es la dosis que más beneficios aporta (frente a 0.5µg/día) y es la que se acompaña de un mejor perfil de seguridad, aunque la aparición de efectos secundarios locales con este fármaco es frecuente. A los 3 años la progresión de las cataratas se produce en más del 88% y un 87% de los pacientes del estudio requirió cirugía. Además, el aumento de la PIO se produjo en el 38%, siendo necesaria la cirugía filtrante entre el 4 y el 8% de los casos.

Iluvien® ha demostrado ser eficaz en estudios de práctica clínica real, aunque hay que tener en cuenta que generalmente se requiere más de una inyección o tratamiento adicional (láser macular, anti- VEGF, dexametasona intravítrea...),<sup>20, 21</sup> Tanto la EMA como la FDA han aprobado su uso en el EMD, aunque con restricciones.

En cuanto a los efectos secundarios en práctica clínica real, hasta el 13% de los pacientes podrían tener una PIO > 30 mmHg (aunque con un rango de aparición, 7%-50% según los estudios).<sup>22, 23</sup>

El implante de FA está contraindicado en presencia de glaucoma preexistente, y en USA no está aprobado para personas que responden a los esteroides. La seguridad podría mejorarse mediante la introducción de una prueba de provocación de esteroides previo al implante, evitando así su uso en pacientes que podrían requerir una intervención quirúrgica para que pudieran ser excluidos del tratamiento.<sup>24</sup>

Las cataratas generalmente se desarrollaron durante el primer año de tratamiento y en casi todos los pacientes tratados después de 3 años de seguimiento.<sup>25</sup>

Los ojos vitrectomizados tienen ganancias visuales similares a los que no tenían vitrectomía previa ( $\geq 15$  letras en el 37.5% vs el 36.8%).<sup>26, 27</sup>

#### 6.6.1.6 Brolucizumab

Brolucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de cadena única (scFV) que se une con una alta afinidad a las isoformas VEGF-A, evitando que se unan a los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 y, por tanto, inhibiendo la proliferación celular del endotelio vascular que da lugar a una reducción en la neovascularización patológica y en la permeabilidad vascular, y en consecuencia, mejorando la función visual.

Es una solución inyectable disponible en jeringa precargada. La dosis es de 6 mg de brolucizumab (en 0,05 ml de solución) mediante inyección intravítrea cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y a partir de ese momento se individualiza el tratamiento cada 8-12 semanas o lo que el médico determine dependiendo de la actividad de la enfermedad, recomendándose realizar una primera evaluación de la misma a las 16 semanas de iniciar el tratamiento.

Brolucizumab es un medicamento autorizado para el tratamiento de la DMAE neovascular (exudativa). Además, la Comisión Europea ha dado recientemente su autorización al fármaco brolucizumab para tratar la discapacidad visual provocada por el EMD. La aprobación se basa en los datos del primer año de los estudios *Kestrel* y *Kite* de Fase III publicados en junio de 2022, que muestran buenos resultados tras evaluar la eficacia y seguridad de brolucizumab en el tratamiento de pacientes con EMD.<sup>28</sup> De acuerdo a los resultados publicados, brolucizumab reduce la carga del tratamiento en EMD consiguiendo mayores intervalos entre tratamientos al tiempo que confiere eficacia en los resultados funcionales y anatómicos.<sup>28</sup> Se debe tener precaución con respecto a los riesgos de inflamación intraocular, vasculitis retiniana y oclusión vascular retiniana.

#### 6.6.1.7 Otros tratamientos

Existen también otros tratamientos en distintas fases de estudio dirigidos a tratar el EMD tales como faricimab, que consiste en un nuevo anticuerpo biespecífico de angiopoyetina-2 y factor de crecimiento endotelial vascular-A, sin embargo, todavía es necesario realizar más estudios para aclarar su posible papel terapéutico en esta enfermedad.

Por tanto, el tratamiento del EMD depende de la localización y extensión del engrosamiento macular.

En estos momentos y dada la evidencia científica existente, el láser solo está indicado en monoterapia en aquellos edemas maculares focales bien definidos sin afectación de la AV y sin afectación central en la OCT (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A).

Para los pacientes con afectación central y disminución de la AV, la farmacoterapia intravítrea es la primera opción.

Las inyecciones intravítreas deben de ser realizadas por personal especializado siguiendo las recomendaciones que a este respecto se contemplan en la Guías de Práctica Clínica de la SERV (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A).

En los EM con afectación central:

- Terapia antiangiogénica:
  - Ranibizumab es el primer fármaco de uso intravítreo aprobado para esta indicación y dispone a día de hoy, de los resultados de un gran número de estudios que han generado la evidencia científica necesaria para la individualización del tratamiento (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A para el uso en monoterapia o combinado con láser).
  - Aflibercept también dispone de la aprobación de la indicación y existe evidencia de primer nivel para su uso en monoterapia en los pacientes con EMD (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A).
  - Bevacizumab fuera de indicación (Nivel de evidencia 2, Grado de recomendación B).
- Terapia corticoidea:
  - Implante de Dexametasona: primer implante de corticoides aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con pérdida de AV debido al EMD, que son pseudofáquicos o bien presentan respuesta insuficiente o no son candidatos al tratamiento no corticoideo (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A).
  - Acetónido de triamcinolona: fuera de indicación (Nivel de evidencia 2, Grado de recomendación B).

En los EM con afectación central en pacientes refractarios a otros tratamientos el implante de fluocinolona representa una buena elección (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A).

En el caso de que los pacientes no puedan ser tratados con inyecciones intravítreas, pueden ser tratados con láser a criterio del oftalmólogo (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A).

El régimen de seguimiento a seguir varía en función del tratamiento seleccionado, pero siempre se realiza en función de datos anatómicos y funcionales – OCT y MAVC-:

- Si se usa láser macular: se indican intervalos de 3-4 meses.
- Aflibercept: tras las 5 primeras dosis mensuales la administración es bimestral.
- Implante de Dexametasona: 4-6 meses con monitorización de la PIO a los 1-2 meses.

Desde el mes de junio de 2018, en la comunidad autónoma de Aragón se aplica el protocolo de la Comisión de Evaluación de Medicamentos de Aragón (CEMA) para el tratamiento del EMD (Anexo II). En dicho protocolo se consideran tratamiento de primera línea para dicha patología el aflibercept (Eylea®), como fármaco antiangiogénico, y el implante de liberación retardada de dexametasona (Ozurdex®), como corticoide.

## 6.6.2 Manejo del Edema Macular Diabético

El EMD, representa en la actualidad la causa más frecuente de pérdida de visión en los pacientes diabéticos y por tanto una de las complicaciones oculares más temidas. Afecta tanto a pacientes con DM1 como a pacientes con DM2 y tiene una prevalencia elevada y creciente que, de acuerdo con la Federación Internacional de la Diabetes (FID) se sitúa en torno al 11% de la población diabética pero que a los 20 años de evolución de la enfermedad puede llegar al 29%.<sup>29</sup>

Tradicionalmente se ha definido como un cuadro clínico caracterizado por la existencia de un engrosamiento de la retina en el área macular (en un área de 2 diámetros papilares del centro de la mácula) que se produce como consecuencia de la aparición de los cambios microvasculares que comprometen a la barrera hematorretiniana.

Es un cuadro de etiopatogenia multifactorial y compleja en cuyo desarrollo participan algunos factores de crecimiento, fundamentalmente el VEGF y determinadas citoquinas inflamatorias (IL-6, IL-8, MP-1, etc.) y cuya evolución se ve modificada por la existencia de una serie de factores de riesgo, como son, el grado de control metabólico, la HTA o las dislipemias.

El diagnóstico del EMD es clínico, pero para poder tipificarlo correctamente e instaurar el tratamiento adecuado es necesario recurrir a la realización de exploraciones complementarias. La valoración del edema debe de llevarse a cabo por un oftalmólogo experto y el seguimiento debe tener en cuenta siempre: MAVC, el examen biomicroscópico y la OCT (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A).

El láser que tradicionalmente ha sido considerado como el tratamiento de elección en estos pacientes, ha sido reemplazado, en muchos casos, por la farmacoterapia hasta el punto de que se dispone hoy en día de distintas opciones de tratamiento, todas con un nivel de evidencia 1 y la clave del éxito está en saber elegir la más adecuada para cada caso concreto.

### 6.6.2.1 Factores de riesgo asociados

Si en la RD el control sistémico es indiscutible, en el EMD esto resulta aún más evidente. El abordaje de esta complicación debe ser multidisciplinar. Es preciso insistir en el control de la glucemia (HbA1c), presión arterial, sobrepeso y lípidos enviando al paciente al endocrino / internista / nefrólogo siempre que sea necesario dada la gran influencia de estos factores de riesgo. Son numerosos los trabajos que señalan al mal control metabólico como un factor de riesgo de progresión del EMD. De acuerdo con los resultados del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT),<sup>30, 31</sup> la instauración de un control intensivo de la glucemia durante los 5 primeros años del diagnóstico reduce la aparición del edema en un 23% con respecto al tratamiento convencional y este efecto se mantiene a lo largo del tiempo (Nivel de evidencia 1, Grado recomendación A).

Algo semejante ocurre en la DM2 (UKPDS),<sup>32, 33</sup> de ahí que durante los primeros años se aconseje mantener los niveles de HbA1c por debajo del 7%. Sin embargo, en pacientes

con DM2 de larga evolución y con comorbilidades, mantener la HbA1c en esos niveles no resulta favorable por el riesgo de hipoglucemias y de aumento de la morbimortalidad tal y como han demostrado los estudios ACCORD y ADVANCE y las nuevas recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) sitúan los niveles aconsejables de HbA1c en torno al 7-8.5%) (Nivel de evidencia 1, Grado recomendación A).

#### 6.6.2.2 Valoración del edema

En la evaluación del EMD se debe incluir siempre: MAVC (a ser posible con optotipos ETDRS), examen biomicroscópico, retinografía y OCT.

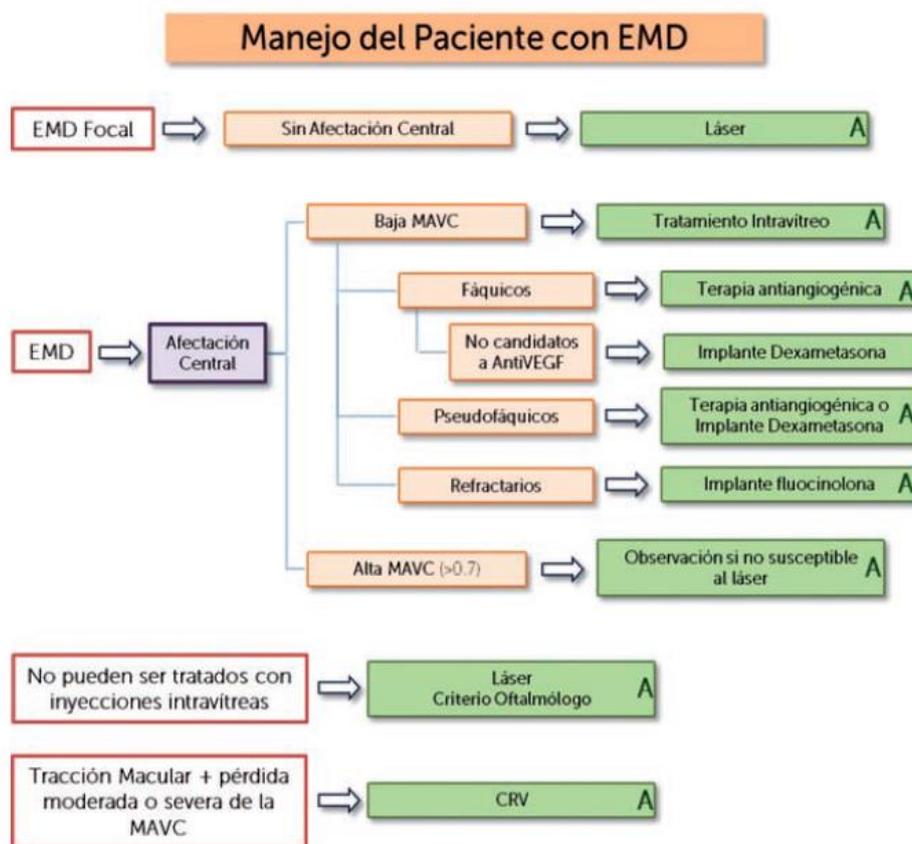
La Tomografía de Coherencia de Dominio Espectral (SD-OCT o *Swept Source* - SSD OCT) se ha convertido en la gran protagonista en el diagnóstico y seguimiento del EMD, ya que permite detectar de una forma cómoda, rápida y no invasiva la existencia de un engrosamiento en el área macular (resulta más sensible que la biomicroscopía) y descartar la existencia de un claro componente traccional.<sup>34</sup> De hecho y aunque, junto con la angiografía fluoresceínica (AFG) está englobada dentro de las exploraciones complementarias básicas, hoy en día su realización se considera imprescindible y ha desplazado a la AFG como prueba de primera elección en la planificación del tratamiento de esta entidad. Si bien es cierto que, en la mayoría de los protocolos vigentes, la AFG se mantiene como una prueba aconsejable a realizar en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

Términos angiográficos como “rezume focal” o “difuso” que marcaban la necesidad o el tipo de tratamiento a administrar han sido sustituidos por términos tomográficos como los de edema con o sin afectación central. Este cambio es fácilmente entendible si se tiene en cuenta que las nuevas OCTs de dominio espectral no solo permiten tipificar correctamente el edema, sino que, también, permiten cuantificar el aumento de espesor y valorar de forma objetiva los cambios cualitativos que en función del tipo de edema y de la cronicidad aparecen en el mismo, algunos de los cuales tienen valor pronóstico.

Además, la llegada de la OCT angiografía, una técnica que incorporada a la SD-OCT o a la SSD-OCT permite, de manera incruenta, sin necesidad de inyectar ningún colorante y en tan sólo unos segundos, explorar la red vascular y gracias a las técnicas de segmentación, valorar y cuantificar los plexos capilares superficiales y profundos, así como la extensión de las áreas de no perfusión a nivel macular.

Todas estas técnicas son complementarias, ninguna sustituye directamente a la otra ya que cada una aporta información diferente y de hecho hoy en día se aconseja que el diagnóstico del edema se base en el análisis de la imagen multimodal.

### 6.6.2.3 Abordaje del EMD



**Figura 2.** Esquema de manejo del paciente con EMD. *Guía de Práctica Clínica de la SERV. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. Tercera Revisión.*

Aunque hoy en día la farmacoterapia es la primera opción terapéutica en muchos casos de EMD, en el caso de los focales, cuando no hay afectación central y no hay apenas afectación de la AV, el láser ofrece buenos resultados a largo plazo tal y como han ratificado los resultados del DRCR net.<sup>35</sup> De hecho, existe una evidencia de nivel 1 que apoya el empleo del láser frente al no tratamiento en el EMD aunque en la actualidad se han cambiado los criterios, limitándolo a los EMD focales bien definidos y aumentando el área de distancia de la fovea a más de las 500  $\mu\text{m}$ .

De acuerdo con el esquema de tratamiento incluido en la Guía de Práctica Clínica de la SERV de 2019 (figura 2), en aquellos casos en los que existe una clara afectación central con repercusión sobre la AV, la farmacoterapia constituye la mejor alternativa tal y como ha demostrado el análisis de los resultados de los distintos ensayos clínicos. En el caso de pacientes fáquicos, los fármacos antiangiogénicos son la terapia de elección, reservando el uso del implante de dexametasona para pacientes con contraindicaciones para el empleo de antiVEGF. Sin embargo, si se trata de pacientes pseudofáquicos, ambos tratamientos están igualmente aceptados. Y el implante de fluocinolona resulta indicado en pacientes refractarios a ambos tratamientos.

En los pacientes que no pueden ser tratados con inyecciones intravítreas está indicado el

uso de láser a criterio del oftalmólogo. Y en casos de tracción macular con pérdida moderada o severa de AV el tratamiento más apropiado consiste en la cirugía vitreoretiniana.

## 7. Justificación

La DM y la RD se han convertido en las últimas décadas en una verdadera “pandemia” en nuestra sociedad, siendo claves los siguientes aspectos de la enfermedad:

- **Prevalencia:** En este siglo XXI se habla de una “epidemia global de diabetes” que tiene lugar tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. También es considerada una de las mayores emergencias mundiales de salud del siglo XXI. Cada año más y más personas viven con esta condición, que puede desencadenar complicaciones importantes a lo largo de la vida. Se estima que 451 millones de personas entre 18 y 99 años tenían diabetes en el año 2017 y que para el 2045 esto se incrementará a 693 millones.

En España, el 13,8% de la población es diabética y casi la mitad (el 6% de la población) desconoce que padece la enfermedad. Esto significa que cerca de 6,5 millones de personas en España padece DM, debutando cada año con la enfermedad cerca de 386.000 personas. Cada año 4,6/1.000 diabéticos españoles se ven afectados por algún tipo de enfermedad ocular diabética, lo que corresponde a más de 30.000 personas al año. Calculando la prevalencia del EMD sobre la población española con diabetes, se puede concluir que aproximadamente 337.460 personas en nuestro país presentan EMD.

La retinopatía es la complicación microvascular más frecuente en el diabético; su incidencia aumenta con la duración de la enfermedad, de modo que, al cabo de 20 años de evolución de la diabetes, prácticamente la totalidad de los diabéticos tipo 1 y el 60% de los diabéticos tipo 2 presentan algún grado de retinopatía. Calculando la prevalencia de la RDP sobre la población española con DM, se puede concluir que aproximadamente 181.709 personas presentan actualmente RDP en nuestro país.

Por otra parte, el riesgo de ceguera en pacientes diabéticos es aproximadamente 25 veces mayor que en el resto de la población; esta cifra se incrementa considerablemente en diabéticos tipo 1.

- **Gravedad:** En marzo de 2019 la Sociedad Española de Retina y Vítreo publicó su tercera revisión acerca del “Manejo de las complicaciones de la diabetes. Retinopatía diabética y Edema macular”, donde se realizó un nuevo análisis de datos procedentes de 98 países (*Vision Loss Expert Group*), concluyendo que la prevalencia global de ceguera y de pérdida visual moderada y severa disminuyó entre 1990 y 2015 de forma marcada para muchas patologías (catarata, DMAE, glaucoma...) salvo para la RD, que aumentó. De esta forma, el número de ciegos por RD se duplicó entre 1990 y 2015 (de 200.000 a 400.000). De igual manera, el número de personas con disminución de AV moderada o severa por RD pasó de 1,4 millones de personas en 1990 a 3,2 millones en 2022, y se espera que esa cifra alcance los 4 millones en 2025.<sup>36</sup>

- **Repercusión económica y social:** Según el último informe elaborado por la Federación española de diabetes tipo 2 (FEDE) para estimar los costes asociados a la diabetes, sus autores establecieron, en base a una revisión de la literatura, los costes aproximados que origina la enfermedad en la actualidad en España, teniendo en cuenta tanto los costes directos sanitarios como los no sanitarios e indirectos. Así, concluyeron que la carga económica de la diabetes corresponde al 8,2% del total del presupuesto sanitario, lo que implica 5.809 millones de euros anuales, de los cuales 2.143 millones son debidos a las complicaciones de la enfermedad. Y, en lo referente al impacto de los costes indirectos, la estimación que obtuvieron ofreció en torno a los 2.800 millones de euros anuales.

Las terapias intravítreas han supuesto un antes y un después en el tratamiento de las complicaciones oculares de la diabetes, y más concretamente en el EMD, consiguiendo una importante mejoría tanto en la calidad visual como en la calidad de vida de estos pacientes. Sin embargo, dada la elevada prevalencia de pacientes diabéticos, en los últimos años ha ido aumentando de forma exponencial el número de tratamientos intravítreos pautados y administrados a estos pacientes, lo cual está contribuyendo a generar un importante *burn-out* tanto en pacientes y familiares, como en los retinólogos y en el propio sistema sanitario. Esto genera una imperiosa necesidad de encontrar fármacos intravítreos que, además de eficaces, permitan aumentar el intervalo libre de tratamiento, reduciendo el número de inyecciones intravítreas y el número de consultas.

Se han realizado muy pocos estudios coste-efectividad en relación al tratamiento del EMD, casi todos ellos fuera de nuestro país y ninguno en la comunidad autónoma de Aragón. Consideramos que, dada la importancia de la esta patología y el alto coste que generan tanto su tratamiento como la discapacidad que provoca, sería de gran utilidad realizar un estudio en nuestro medio para determinar qué tratamiento es el más coste-efectivo. Sería muy interesante conocer si existen diferencias en la mejora en la calidad de vida que genera cada uno de los dos tratamientos más empleados en el EMD, el aflibercept (Eylea®), como fármaco antiangiogénico, y el implante de liberación retardada de dexametasona (Ozurdex®), como corticoide. Es decir, determinar si uno de los dos tratamientos resulta más coste-efectivo en el EMD.

## 8. Hipótesis

En el manejo del EMD en práctica clínica real, ¿existen diferencias, en cuanto al coste-eficacia, entre la terapia intravítrea con el antiangiogénico aflibercept y el implante de liberación sostenida de dexametasona?

Hipótesis nula ( $H_0$ ):

En el manejo del EMD no existen diferencias, en cuanto a coste-eficacia, entre el anti-VEGF aflibercept y el implante de liberación sostenida de dexametasona. Es decir, ambos se comportan igual.

Hipótesis alternativa ( $H_1$ ):

En el manejo del EMD existen diferencias, en cuanto a coste-eficacia, entre el anti-VEGF aflibercept y el implante de liberación sostenida de dexametasona. Uno de los tratamientos es más coste eficaz que el otro.

Si, al comparar los resultados de ambas terapias, el análisis estadístico rechazara la hipótesis nula ( $H_0$ ), se confirmaría la hipótesis alternativa ( $H_1$ ) y se demostraría que una de las dos alternativas terapéuticas es más coste-efectiva que la otra.

## **9. Objetivo principal**

Determinar cuál de los dos tratamientos intravítreos, aflibercept versus implante de liberación sostenida de dexametasona, es más coste-efectivo en el tratamiento del EMD.

## **10. Objetivos secundarios**

Calcular el coste-efectividad de aflibercept en el tratamiento del EMD.

Calcular el coste-efectividad del implante de liberación sostenida de dexametasona en el tratamiento del EMD.

Comparar ambos tratamientos para ver cuál es el más coste-efectivo.

Valorar la mejora en la calidad de vida relacionada con la visión con ambos tratamientos.

## **11. Tamaño muestral**

Considerando que la población de referencia del sector sanitario Zaragoza III ronda los 312.000 habitantes, que la diabetes afecta a una media del 14% de la población española y el EMD a un 5,5% de los diabéticos aproximadamente, la población objetivo del estudio sería de unas 2.400 personas. De estos pacientes, se incluyeron en el estudio a todos aquellos que acudieron a las consultas de nuestro centro y cumplían con los criterios de inclusión sin presentar ningún criterio de exclusión.

Según los cálculos realizados de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times P \times Q}{D^2 \times (N-1) + Z_a^2 \times P \times Q}$$

Donde, N = tamaño de la población, Z = nivel de confianza, P = probabilidad de éxito, o proporción esperada, Q = probabilidad de fracaso, D = precisión (error máximo admisible en términos de proporción).

Estimamos que sería necesario incluir en cada una de las dos ramas de tratamiento al menos a 19 pacientes para encontrar diferencias estadísticamente significativas.

La cohorte principal incluyó 134 pacientes con diabetes tipo 2 y EMD. El 57% (77) eran hombres y el 43% (57) eran mujeres, con una edad media de 68,1 años. Todos los pacientes tenían cirugía previa de cataratas y no habían recibido tratamiento previo de su EMD. Estas características fueron similares a las de las poblaciones basales de los principales ensayos clínicos sobre EMD.

## 12. Criterios de inclusión

- Consentimiento informado por escrito obtenido del sujeto antes de los procedimientos de selección.
- Hombre o mujer con 18 años o más en el momento de firmar el consentimiento informado.
- Diabetes mellitus tipo 2.
- Pacientes diabéticos con edema macular *naïve*.
- Pacientes pseudofáquicos (para evitar que el riesgo de desarrollar catarata post-implante de liberación sostenida de dexametasona influya en el resultado de AV).

## 13. Criterios de exclusión

- Edema macular por causas distintas al EMD en el ojo del estudio (p. ej., extracción de cataratas, tracción vitreomacular).
- Enfermedad concurrente en el ojo del estudio, distinta del EMD, que podría requerir intervención médica o quirúrgica durante el período del estudio o podría confundir la interpretación de los resultados (p. ej., catarata, oclusión vascular retiniana, rotura [desgarro o desprendimiento] de retina, agujero macular, degeneración macular o retiniana, neovascularización coroidea de cualquier causa o hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea).
- Trauma ocular (incluyendo laceración corneoescleral, subluxación del cristalino, crioretinopexia) en el ojo del estudio dentro de los 6 meses anteriores a la visita 1.

- Dilatación pupilar insuficiente o medio ocular poco claro que impide la visualización adecuada del ojo de estudio.
- Presencia de neovascularización del iris en el ojo del estudio.
- Pacientes que hayan recibido previamente tratamientos intravítreos con fármacos antiangiogénicos o corticoides para cualquier patología.
- Pacientes que hayan sido tratados por RD con laserterapia o cirugía.
- Pacientes en los que esté contraindicado el tratamiento con aflibercept o dispositivo de liberación sostenida de dexametasona: infección activa ocular o periocular, inflamación ocular severa, Tomografía de Coherencia Óptica con signos de mal pronóstico como agujero macular, membrana sintomática epirretiniana.
- Afaquia, o cápsula posterior ausente o rota en el ojo del estudio.
- Lente intraocular (LIO) de cámara anterior en el ojo del estudio.
- Glaucoma no controlado en el ojo del estudio (PIO  $\geq$  25 mmHg a pesar del tratamiento con medicamentos antiglaucomatosos).
- Más de 8 dioptrías de miopía en el ojo de estudio.
- Cualquier infección ocular o periocular activa o sospechada, o inflamación intraocular activa, en cualquiera de los ojos (por ejemplo, blefaritis, conjuntivitis infecciosa, queratitis, escleritis, endoftalmitis, uveítis).
- Diabetes no tratada (es decir, sin utilizar ningún medicamento para la diabetes).
- Hemoglobina A glicosilada (HbA1c)  $>$  12 %.
- Hipersensibilidad conocida al principio activo o excipientes de aflibercept o de la dexametasona.
- Mujer embarazada o lactante.
- Infarto de miocardio, otro evento cardíaco agudo que requiera hospitalización, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o tratamiento para insuficiencia cardíaca congestiva aguda dentro de los 6 meses anteriores a la visita 1.
- Historia y/o evidencia actual de una condición médica sistémica o cualquier otra razón que pueda, en opinión del investigador, impedir el cumplimiento de las visitas/evaluaciones del estudio programadas y la participación segura en el estudio.
- Bajo tratamiento por una infección sistémica.

## 14. Material y Métodos

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado o randomizado, es decir, un estudio prospectivo, experimental y analítico en el que la asignación de la intervención se realiza por azar. Dado que cuenta con un tamaño muestral de 134 pacientes, esta cifra es suficiente para controlar los factores pronósticos conocidos y no conocidos para que, teóricamente, se distribuyan por igual en los dos grupos de estudio.

## 14.1 Fases del estudio

El estudio se llevó a cabo en el ámbito de la actividad asistencial y la práctica clínica habitual del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza desde enero de 2018 hasta mayo de 2019.

Se reclutaron 134 pacientes diabéticos *naïve* del sector sanitario Zaragoza III para participar en el estudio. Se les explicó en qué consistía, así como las distintas fases que seguiría, se les resolvieron sus dudas, firmaron el consentimiento informado y recibieron una hoja de información validada para el participante con un teléfono mediante el cual podían ponerse en contacto con una persona de referencia del estudio en caso de necesidad. A continuación, se procedía a realizar una aleatorización, que asignaba al paciente a recibir uno de los dos fármacos para el tratamiento de su EMD: aflibercept 40 mg/ml solución inyectable (Eylea®) o el dispositivo de liberación sostenida de dexametasona 700 µg (implante de Ozurdex®). Realizamos un seguimiento de un año en cada uno de los pacientes participantes.

Todo este proceso se llevó a cabo basándonos en el protocolo de consenso establecido en Aragón por el CEMA (versión de 2018) para el uso de fármacos anti-VEGF y dexametasona intravítrea en EMD (Anexo II).

Ese protocolo plantea las siguientes consideraciones generales:

- Se consideran tratamientos de primera línea tanto los fármacos anti-VEGF como la dexametasona intravítrea (Ozurdex®), según se describe en su apartado “Posicionamiento dentro de Criterios de indicación primera dosis”.
- Dentro de los fármacos anti-VEGF (en el momento de este estudio), se posiciona como primera elección el aflibercept (Eylea®) por razones de coste-efectividad (siendo revisable este criterio ante publicación de nuevos estudios o cambios en los precios). Los pacientes que actualmente están en tratamiento con ranibizumab (Lucentis®) podrán continuar con el mismo si es efectivo y cumple los criterios establecidos. No se podrán iniciar tratamientos nuevos con ranibizumab (si fuese necesario se justificarán como tratamientos individualizados).
- Si no funciona o deja de funcionar el tratamiento con uno de los fármacos descritos, se puede cambiar al otro siempre que cumplan los criterios de indicación que se describen a continuación.

Los criterios de indicación de primera dosis de tratamiento en pacientes diabéticos *naïve* con EMD establecidos por este protocolo CEMA y que se siguieron son:

- $AV \geq 0,05$  y  $\leq 0,8$ .
- OCT previa al tratamiento y para monitorizar la respuesta al mismo.
- Espesor macular central (EMC)  $> 300 \mu\text{m}$ .
- Se aconseja angiografía fluoresceínica al diagnóstico, así como en aquellos casos en los que no haya respuesta al tratamiento (para descartar que se trate de una isquemia macular).

Este protocolo contempla también una serie de criterios absolutos de exclusión de ambos fármacos:

- Los indicados en la ficha técnica.

- Infección activa ocular o periocular.
- Inflamación ocular severa.
- OCT con signos de mal pronóstico como agujero macular, membrana sintomática epirretiniana. La capa de fotorreceptores deberá estar razonablemente bien conservada; en caso contrario será un criterio de exclusión.
- Fármacos anti-VEGF (Eylea®): se recomienda no tratar a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (ACV), tanto isquémico como hemorrágico. Si fuera imprescindible el tratamiento hay que valorar el riesgo-beneficio. Se aconseja una espera mínima de 3 meses en función del estado general y la evolución la patología oftalmológica.

En nuestro estudio, realizamos el reclutamiento de pacientes diabéticos *naïve* a partir de las revisiones clínicas que se llevan a cabo de forma ordinaria en la sección de Retina del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, así como en el centro de especialidades médicas Inocencio Jiménez, perteneciente al sector sanitario Zaragoza III. Al detectar de esta manera a un paciente que cumplía todos los criterios de inclusión previamente establecidos para nuestro estudio sin presentar asimismo ninguno de los criterios de exclusión preestablecidos, la investigadora principal (PMR) procedía a explicar al paciente en qué consistía el estudio, solicitando su participación voluntaria.

En caso de que el paciente aceptara participar en el mismo, se le entregaban dos copias del consentimiento informado, una era firmada tanto por el participante como por la investigadora principal (PMR) y era archivada en la planta sexta de oftalmología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa en un lugar custodiado para ello, y la otra era entregada al participante para que tuviera siempre a su disposición toda la información referente al estudio, así como un teléfono de contacto para utilizar en caso de necesidad. Se informaba también al paciente reclutado de que era libre de abandonar el estudio en cualquier momento si así lo deseaba, y que sus datos serían protegidos durante toda la duración del estudio, asignándosele un número a cada paciente para mantener la confidencialidad y salvaguardar su identidad.

La investigadora principal llevaba a cabo, entonces, el proceso de aleatorización del paciente mediante el uso de una aplicación informática, asignándose a cada paciente a uno de los dos grupos de tratamiento: aflibercept (Eylea®) o el dispositivo de liberación sostenida de dexametasona (Ozurdex®). En caso de que el paciente precisara tratamiento en ambos ojos y en los dos se cumplieran los criterios de inclusión en el estudio, se realizaba una única aleatorización, asignando a ambos ojos a la misma rama de tratamiento, pues en caso de no hacerlo de este modo, el paciente sería capaz de notar las diferencias tanto en la posología como en la duración del tratamiento.

Sólo incluimos en nuestro estudio los datos referentes al ojo con mejor AV inicial, pues consideramos que no es posible tomar ambos ojos como datos independientes, ya que pertenecen al mismo paciente, y como tal, están igualmente influidos por factores como la edad, el sexo, el tiempo de evolución y el control de la enfermedad diabética. Únicamente la investigadora principal era conocedora del grupo de tratamiento al que había sido asignado aleatoriamente cada paciente.

La cohorte principal incluyó 134 pacientes con DM2 que padecían EMD, de los cuales 77 (57%) eran hombres y 57 (43%) mujeres, con una edad media de 68,1 años. Todos los pacientes habían sido sometidos a una cirugía previa de cataratas y no habían recibido

tratamiento de EMD previamente. Estas características fueron similares a las de las poblaciones basales de los principales ensayos clínicos de EMD.

A cada paciente, independientemente del grupo de tratamiento al que había sido aleatoriamente asignado, se le realizaron cinco visitas. La primera de ellas, a la cual denominamos visita 0 o basal en el cuaderno de recogida de datos, además de llevar a cabo la aleatorización del paciente asignándole a una de las dos ramas de tratamiento posibles, se recogían algunos datos demográficos del paciente tales como el sexo, edad, tipo de DM (1 o 2), así como el tiempo de evolución de la diabetes, último valor de su HbA1c, alergias farmacológicas, antecedentes médicos y quirúrgicos y tratamientos concomitantes.

En los pacientes que tras realizar la aleatorización habían sido asignados al grupo de tratamiento con aflibercept (Eylea®), se programaba una dosis de carga consistente en 3 inyecciones mensuales (1 inyección mensual durante 3 meses consecutivos) y se establecían 4 nuevas visitas, de acuerdo a la práctica clínica habitual en estos pacientes: la visita número 2 se fijaba un mes después de la primera inyección, es decir, en el tercer mes de estudio. La tercera visita se programaba al mes de la tercera inyección (sexto mes del estudio), mientras que la cuarta visita tenía lugar en el noveno mes del estudio. La quinta y última visita del estudio se realizaba en el duodécimo mes después del comienzo (sumando un total de 5 visitas). Se contemplaba también realizar una visita más después de cada pinchazo extra que fuera necesario pautar.

En aquellos pacientes en los que, tras la aleatorización realizada en la primera visita habían sido asignados al grupo de tratamiento con el dispositivo de liberación sostenida de dexametasona (Ozurdex®), se programaba la fecha de la inyección y se llevaban a cabo 4 visitas más, es decir, el mismo número de visitas que en la otra rama de tratamiento: una segunda visita al mes de la inyección, otra a los 6 meses, una cuarta a los 9 meses y la quinta y última un año después del comienzo del estudio, completando un total de 5 visitas. En caso de que fuera necesario pautar una nueva dosis de tratamiento, se realizaría una nueva visita un mes después del mismo.

Las visitas programadas se corresponden con las realizadas en la práctica clínica habitual, de manera que la participación en el estudio no suponía para el paciente la realización de visitas o pruebas adicionales.

Los parámetros evaluados en cada una de las visitas programada fueron:

- Biomicroscopía del segmento anterior del globo ocular mediante lámpara de hendidura.
- Tonometría de aplanación de Goldmann (medida en mmHg).
- Cuestionario de calidad de vida VFQ-25 (Anexo I) para explorar posibles cambios en los pacientes en cuanto a la calidad de vida relacionada con la visión. Esta encuesta se pasó a todos los pacientes en la primera y en la última visita, para valorar de esta manera la mejoría de la calidad de vida asociada a la visión tras un año de tratamiento intravítreo con cada uno de los dos fármacos estudiados.
- MAVC medida con escala decimal y con un optotipo ETDRS en letras discriminadas.
  - Grosor macular central: valorado con OCT-SD Spectralis de Heidelberg.
  - Resolución del EMD: valorado con OCT-SD Spectralis de Heidelberg.

- Efectos adversos u otros problemas de salud concurrentes.

## 14.2 Test de calidad de vida asociado a la visión – VFQ-25

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define salud como el estado de bienestar físico, mental y social. En los últimos años se ha producido un cambio en la medicina que nos conduce hacia un modelo basado en el paciente. Como consecuencia de ello, cobra especial importancia incorporar la valoración de la calidad de vida en la práctica clínica diaria. Para llevar a cabo esta tarea, se han desarrollado un gran número de cuestionarios capaces de medir la calidad de vida del paciente.

En oftalmología el grado de mejoría del paciente se medía por la AV y por el campo visual (CV). Sin embargo, en la actualidad, los avances médicos han contribuido a un progresivo aumento de la esperanza de vida, existiendo un mayor número de pacientes crónicos, derivando de ahí la importancia de medir la calidad de vida del paciente relacionada con la visión.

En la actualidad existen varios test validados que resultan de gran utilidad para cuantificar la calidad de vida del paciente. En concreto, el test del *National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 (NEI VFQ-25)* es uno de los más empleados en oftalmología.

Teniendo en cuenta la importancia de la calidad de vida asociada a la visión generada gracias al empleo de las terapias intravítreas disponibles para el tratamiento de la RD, en este estudio decidimos emplear la escala *NEI VFQ-25* como instrumento para cuantificar la calidad de vida antes y después del tratamiento intravítreo correspondiente a cada paciente. De esta manera hemos podido determinar la ganancia o posible diferencia en la calidad de vida asociada a la visión generada por el tratamiento aplicado. Pasamos el test al paciente en la primera visita o visita basal de reclutamiento y tras la quinta y última visita y analizamos las diferencias.

Esta medición es un parámetro con un interés fundamental en nuestro estudio, ya que nos permite tener una herramienta clara y objetiva para poder medir los cambios en calidad de vida de aquellos pacientes que, a pesar de no haber mejorado su AV con el tratamiento intravítreo administrado, han mejorado en actividades de la vida diaria.

Para la recopilación de respuestas del cuestionario lo primero que se hizo fue la organización de las subescalas en cada pregunta para codificarla con el puntaje según su clasificación original (Tabla 1).

<b>PREGUNTA</b>	<b>SUBGRUPO</b>
A1	Visión general
A2, A19, A20, A23	Bienestar y sufrimiento
A3, A17	Dolor ocular

A4, A5, A6	Visión cercana
A7, A8, A13	Visión lejana
A9	Visión periférica
A10, A12	Función social
A11	Visión a color
A14, A14a, A14b, A14c, A14d	Conducir
A15, A16	Limitaciones en un rol
A18, A21, A22	Dependencia

**Tabla 1.** Sub-escalas *NEI VFQ-25* recodificación de las preguntas.

Para establecer la calificación de la escala, se tiene en cuenta que cada pregunta presenta un rango de puntuación de 0 a 100, donde una alta puntuación indica excelente funcionalidad y bienestar. Para definir la calificación general se debe establecer el promedio de las calificaciones obtenidas por subgrupos y posteriormente promediarlas. Las preguntas del 17 al 25 presentan calificación inversa.

Número de ítems	Número de respuestas	Puntuación a evaluar
A3, A14c	1	100
	2	75
	3	50
	4	25
	5	0
A1	1	100
	2	80
	3	60
	4	40

	5	20
	6	0
A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14d	1	100
	2	75
	3	50
	4	25
	5	0
A2, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23	1	0
	2	25
	3	50
	4	75
	5	100

**Tabla 2.** Recodificación puntaje *NEI VFQ-25*.

### 14.3 Diseño del estudio

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado o randomizado, es decir, un estudio prospectivo, experimental y analítico en el que la asignación de la intervención se realiza por azar.

Desarrollamos un modelo de cohorte de Markov de decisión analítica de la historia natural y el tratamiento de EMD, integrando AV, costes de tratamiento y beneficios sobre la calidad de vida para proyectar los resultados a largo plazo de los pacientes con EMD tratados con aflibercept intravítreo y con el dispositivo de liberación sostenida de dexametasona.

Este tipo de modelo económico se desarrolló originalmente para envíos de evaluación de tecnología de salud a agencias reguladoras en Europa, incluido el *National Institute for Health and Care Excellence* o Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), y posteriormente se adaptó aún más para ajustarse a la situación actual.

Los modelos de Markov se utilizan generalmente en el campo del análisis de decisiones para modelar la progresión de enfermedades crónicas. Al adjuntar estimaciones del uso de recursos y resultados de salud a los estados en el modelo, es posible estimar los costes y resultados a largo plazo asociados con diferentes intervenciones de atención médica. En

el contexto de las evaluaciones económicas, los modelos brindan el marco adecuado para sintetizar toda la evidencia disponible, comparar todas las opciones de tratamiento relevantes y estudiar sistemáticamente el impacto de diferentes escenarios y supuestos a través del análisis de sensibilidad.

El modelo Markov asignó cinco estados lineales de salud definidos por la MAVC en el ojo tratado usando un conjunto de categorías de 10 letras (dos líneas) (Figura 3): MAVC mejor que 20/40 en la escala de Snellen,  $\leq 20/40$  a  $>20/80$ ,  $\leq 20/80$  a  $>20/200$ ,  $\leq 20/200$  a  $>20/400$ ,  $\leq 20/400$  y un estado de muerte adicional. En cualquier punto dado del modelo, tanto el ojo del estudio como el ojo contralateral caen en uno de los cinco estados de salud de AV mutuamente excluyentes, según lo definido por las letras ETDRS leídas. VA1 es el mejor estado de salud, representando una visión normal, mientras que VA5 es el peor estado de salud, representando ceguera. El movimiento de los pacientes de un estado de salud a otro vino determinado por las probabilidades de transición que dependían de la efectividad del tratamiento y los cambios naturales de la MAVC a lo largo del tiempo.

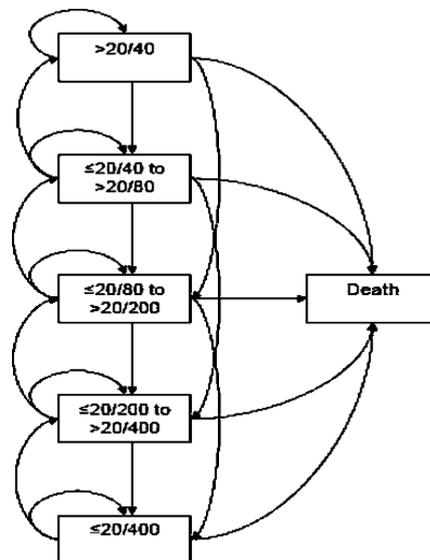


Figura 3. Modelo de Markov que muestra los cinco estados de salud definidos por la AV en el ojo con mejor visión y un estado de muerte adicional. Las flechas indican las transiciones permitidas.

Se consideró un cambio en la visión de diez letras en la escala ETDRS (dos líneas de visión) o más para clasificar los estados de salud con base en la evidencia de que una pérdida de puntuación de 10 letras de la MAVC se asocia con una disminución sustancial en la calidad de vida relacionada con la salud (por ejemplo, pérdida de la capacidad funcional, aumento de la dependencia, limitaciones de roles y deterioro de salud mental).<sup>37</sup> Un cambio en la MAVC de diez letras es un punto final comúnmente utilizado dentro de los ensayos clínicos de oftalmología, incluido el estudio VIVID-EAST, donde se considera clínicamente significativo. Por lo tanto, los rangos de estado de salud se definieron como incrementos de 10 letras (con la excepción de VA1) para ser adecuadamente sensibles a los cambios en la visión asociados con el tratamiento del EMD.

Las probabilidades de transición para la dexametasona se obtuvieron a partir de los resultados de eficacia de Schwartz et al. Y las probabilidades de transición entre estados de AV para pacientes tratados con aflibercept se obtuvieron del estudio VIVID-EAST.<sup>38</sup><sup>39</sup> Las probabilidades de transición al estado de “muerte” se tomaron de las tablas de vida españolas.<sup>40</sup> Se seleccionó un ciclo de tres meses de duración. Las probabilidades de un año obtenidas de los ensayos clínicos se transformaron en probabilidades de tres meses con la fórmula  $p = 1 - e^{-rt}$ .<sup>41</sup> El modelo se construyó y resolvió con el paquete de software *TreeAge Pro Suite 2008* (TreeAge Software, Williamstown, MA, EE. UU.).

El modelo comparó el efecto sobre la salud, la longevidad y los costes de las siguientes estrategias de manejo del EMD: monoterapia con un el inhibidor del VEGF aflibercept y monoterapia con el dispositivo intravítreo de liberación sostenida de dexametasona. Las suposiciones simplificadoras adicionales incluyeron la ausencia de cruce entre los tratamientos. Hicimos estos supuestos para mantener el modelo manejable y debido a los datos limitados.

Esta fue la ecuación de mejor ajuste del modelo de regresión lineal múltiple de las utilidades de compensación de tiempo para pacientes en un espectro de enfermedades oculares, incluida la RD, la DMAE y las distrofias retinianas.

#### 14.4 AVAC / QALY

En general, las intervenciones médicas pueden mejorar la supervivencia, la calidad de vida, o ambas. En el caso concreto de los tratamientos oftalmológicos dirigidos al EMD pueden mejorar la calidad de vida mediante el incremento de la AV. Los análisis de coste-utilidad son evaluaciones económicas en las que se tiene en cuenta la calidad de vida. El año de vida ajustado por calidad (AVAC o QALY) suele ser la medida de resultado de salud utilizada en los análisis de coste-utilidad. Los AVAC o QALY se calculan multiplicando los años pasados en un determinado estado de salud por un factor, la utilidad, que cuantifica la preferencia por ese estado de salud. Por convención, las utilidades varían de 1,0 (salud perfecta) a 0,0 (muerte). Se encuentran disponibles varias técnicas para obtener las preferencias de los individuos en cuanto a los resultados de salud. La tarea de medición se puede omitir utilizando un sistema de clasificación de estado de salud de atributos múltiples previamente puntuado. Entre los sistemas generales de salud, los más utilizados son el *Health Utilities Index (HUI)* o el *VFQ-25*.

Es importante remarcar que la elección de un método sobre otro tiene un impacto en las utilidades en salud obtenidas. Así, en las evaluaciones económicas es importante mencionar el instrumento elegido, y realizar análisis de sensibilidad cuando se disponga de datos diferentes. En este estudio, se utilizaron las utilidades publicadas obtenidas de una cohorte de pacientes con EMD con la metodología de compensación de tiempo (Tabla 3).<sup>42</sup> Las utilidades se correlacionaron con la AV en el ojo con mejor visión.<sup>42, 43</sup> Los niveles de AV de los participantes en cada visita se convirtieron en AVAC utilizando datos de Brown et al,<sup>42</sup> quienes vincularon la AV en el ojo con mejor visión de un paciente con la calidad de vida relacionada con la salud. Los niveles de AV de los participantes se obtuvieron del ensayo, se convirtieron en agudezas visuales de Snellen y se les asignó una utilidad basada en tablas de conversión.<sup>42</sup> Se sumaron los niveles de calidad de vida en las visitas mensuales durante el primer año, proporcionando un valor AVAC agregado para todo el año para cada participante.

Group	VA Range	TTO Utility	SG Utility	P Value*
Overall	20/20-HM	0.77 (CI, 0.73-0.81)	0.88 (CI, 0.84-0.92)	.28
Group 1	20/20-20/25	0.85 (CI, 0.75-0.95)	0.90 (CI, 0.83-0.97)	.23
Group 2	20/30-20/50	0.78 (CI, 0.72-0.84)	0.92 (CI, 0.88-0.96)	.000008
Group 3	20/60-20/100	0.78 (CI, 0.70-0.86)	0.84 (CI, 0.72-0.96)	.26
Group 4	20/200-20/400	0.64 (CI, 0.53-0.75)	0.71 (CI, 0.58-0.84)	.09
Group 5	CF-HM	0.59 (CI, 0.23-0.95)	0.70 (CI, 0.29-1.11)	.30

CF = counting fingers; CI = 95% confidence interval; HM = hand motions; SG = standard gamble method; TTO = time trade-off method; VA Range = visual acuity range in best eye.  
\*P value = difference between the means of the TTO and SG utility values for the five groups using the paired, two-tailed, Student t test.

**Tabla 3.** Valores de utilidad en los cinco subgrupos con RD.

## 14.5 ACE / ICER

Realizamos un **análisis coste-efectividad (ACE)**, que consistió en relacionar el coste de las intervenciones sanitarias con sus resultados clínicos o efectos sobre la salud, comparando las dos alternativas terapéuticas disponibles. Ambas alternativas se pueden comparar relacionando este valor incremental (monetario) por unidad de efectividad clínica adicional obtenida (beneficio en salud): **Coste efectividad-incremental (RCEI o ICER -incremental cost-effectiveness ratio)**, que es la relación entre el valor terapéutico añadido y el coste de oportunidad. Dicho de otra manera, es la cantidad de euros adicionales que costaría obtener una unidad adicional de efectividad, cuando se pasa de una alternativa terapéutica A a otra B. Su fórmula es:

$$RCEI=(CA-CB)/(EA-EB)$$

Siendo CA y CB coste de la alternativa A y B respectivamente y EA y EB efectividad de la alternativa A y B, respectivamente.

Los resultados clínicos de un ACE se expresan en forma de unidades habitualmente utilizadas en clínica para evaluar la eficacia de los tratamientos administrados, bien en forma de variables intermedias (porcentaje de éxito terapéutico, curación exitosa, mmHg de disminución de la presión arterial, etc.) o bien a través de variables finales de morbimortalidad (vidas salvadas, eventos evitados, muertes evitadas, años de vida ganados).

En nuestro caso realizamos una triple comparativa para cada uno de los tratamientos estudiados, pues analizamos en cada uno de ellos de forma independiente el coste-efectividad tomando como medida de efectividad la MAVC/ETDRS. Por otro lado, el coste-efectividad considerando como variable de efectividad el EMC medido en micras, y por último analizamos el coste-efectividad utilizando como unidad de medida de

efectividad la puntuación de la escala VFQ-25 aplicada para valorar la calidad de vida asociada a la visión.

Para la toma de decisiones, existen propuestas de valores de umbral de eficiencia en diferentes países, aunque en la mayoría no están establecidos de manera formal. En España no hay un umbral oficial, pero a menudo se cita el de 30.000 €/AVAC.<sup>44</sup> Otros autores han sugerido que el umbral podría estar en un rango entre 30.000 y 45.000 € por AVAC.<sup>45</sup> El umbral más citado y establecido oficialmente es el del NICE de 20.000-30.000 £/AVAC. El NICE basa sus recomendaciones en el coste-efectividad de las tecnologías y determina si su uso es o no eficiente, teniendo en cuenta el beneficio en relación con lo que cuestan. La medida de beneficio es el AVAC.

Así, comparan el RCEI de la nueva alternativa con el umbral de referencia. Este umbral representa la disponibilidad máxima a pagar del sistema sanitario y es una estimación del coste de oportunidad de los AVACs que se dejarían de generar al desplazar la financiación a la nueva alternativa. Tecnologías con valores superiores a 30.000 £/AVAC no se consideran eficientes.<sup>46</sup>

## 14.6 Costes

La perspectiva considerada en este estudio fue la perspectiva social del Servicio Nacional de Salud (SNS), en un entorno español. Los costes se presentan en 2020 €. Se tomaron en cuenta los siguientes costes: costes médicos directos relacionados con el tratamiento y seguimiento del EMD, es decir, medicamentos, honorarios de médicos, procedimientos diagnósticos, reacciones adversas, costes relacionados con la rehabilitación de la visión y costes relacionados con equipos para mejorar la visión y costes médicos directos relacionados con las comorbilidades del EMD, es decir, caídas/accidentes, depresión/ansiedad y otras condiciones que requieren tratamiento médico. Y, por último, aquellos costes no relacionados con la medicina, es decir, asistencia de profesionales pagados para actividades diarias y beneficios sociales recibidos por discapacidades visuales.

Los costes médicos relacionados con las comorbilidades del EMD y los costes no relacionados con la medicina se obtuvieron de un estudio observacional transversal de varios países en el que se recopiló información directamente de pacientes con EMD bilateral y se comparó con sujetos de control.<sup>47</sup>

Con respecto a los costes médicos relacionados con el tratamiento del EMD, los costes de las consultas médicas y los procedimientos de diagnóstico se obtuvieron del estudio anterior.<sup>47</sup> El uso de recursos fue determinado por un especialista en retina.

Para estimar el coste farmacológico se consideró el precio de venta del laboratorio (PVL), que corresponde con el precio oficial notificado, aplicando en cada caso las deducciones establecidas por el Real Decreto-Ley 8/2010. El coste farmacológico de la alternativa considerada se estimó en función de las inyecciones anuales necesarias y del número de viales de cada medicamento utilizado en cada inyección.

Número de inyecciones anuales, porcentaje de utilización y precio unitario de las alternativas terapéuticas

	Dexametasona implante intravítreo	Aflibercept
PRECIO DE LAS ALTERNATIVAS Y UNIDADES POR ADMINISTRACIÓN		
Precio por vial*	878,75 €	686,35 €

\*PVL notificado con deducción del Real Decreto-Ley 8/2010. \*\*Determinadas por panel de expertos según práctica clínica real.

**Tabla 4.** Romero-Aroca y cols. BMC Ophthalmology (2016); 16:136.

Los costes derivados de las reacciones adversas se estimaron multiplicando las tasas de incidencia informadas en los ensayos clínicos de endoftalmitis, daño cristalino y desprendimiento de retina por el coste del grupo relacionado con el diagnóstico en España.<sup>48</sup> También incluimos los costes medios anuales por paciente relacionados con la rehabilitación de la visión y los costes relacionados con la mejora de la visión, que ascendieron a 69 € y 211 € respectivamente.<sup>48</sup> La Tabla 5 muestra lo descrito anteriormente.

	Coste medio unitario <sup>a</sup> (DE) Euros	Uso anual del recurso <sup>b</sup>	
		Aflibercept	Dexametasona
Consulta especialista de retina	112 (24)	12 (6-18)	8 (4-12)
Fondo de ojo	20 (4)	12 (6-18)	8 (4-12)
OCT	149 (30)	6 (3-9)	4 (2-8)
Angiografía fluoresceínica	42 (8)	2 (1-3)	2 (1-3)
Vial de dexametasona	878,75 (208)	-	3,1 <sup>c</sup>
Vial de aflibercept	686,35 (139)	9,8 <sup>c</sup>	-
Reacciones adversas <sup>d</sup>			
Endoftalmitis	3156 (631)	0,006	0,0128
Catarata	1600 (320)	0,004	0,006
Desprendimiento de retina	3702 (740)	0,004	0,007

**Tabla 5.** Costes médicos directos relacionados con el tratamiento y seguimiento del EMD (€) para dexametasona y aflibercept.

<sup>a</sup> Los costes unitarios se obtuvieron de un estudio observacional y se inflaron a 2020 € con los índices sanitarios españoles.<sup>40</sup> Los costes unitarios de los viales de medicamentos se obtuvieron de la base de datos del Consejo de Farmacéuticos de España. Aflibercept y Dexametasona son reembolsados al 100% por el Sistema Nacional de Salud español. Se seleccionaron DE (desviación estándar) para producir coeficientes de variación del 20 %.

<sup>b</sup> El número de consultas de seguimiento y procedimientos diagnósticos por paciente/año fueron determinados por un oftalmólogo retinólogo. Entre paréntesis se proporciona el rango de valores probados en el análisis de sensibilidad probabilístico.

<sup>c</sup> El número de inyecciones de aflibercept y dexametasona por año se incluyó en el análisis de sensibilidad.

<sup>d</sup> Los costes unitarios del grupo relacionado con el diagnóstico en España se obtuvieron del Ministerio de Sanidad español.

Estos costes se compararon entre los niveles de AV en el ojo con mejor visión y las diferencias observadas no alcanzaron significación estadística,<sup>47</sup> por lo que utilizamos la misma cifra en el modelo para cada estado de AV.

Los costes indirectos (es decir, los costes relacionados con la pérdida de productividad) no se incluyeron en el análisis del caso base. Sin embargo, es poco probable que muchas personas de esta edad estén empleadas. El impacto de incluir los costes indirectos derivados de la pérdida de productividad de los miembros de la familia se explora en el análisis de sensibilidad.

Los costes de atención médica se inflaron a 2020 € con índices específicos de precios de la atención médica en España. Los costes no médicos se inflaron con los índices generales de precios al consumidor.<sup>49</sup>

## **14.7 Horizonte temporal**

Los pacientes realizaron cinco visitas clínicas en ambos brazos del estudio.

Se aplicó una dosis de carga de tres inyecciones mensuales consecutivas en el grupo de tratamiento con aflibercept, siguiendo una pauta de tratamiento PRN. En el grupo de tratamiento con dispositivo de liberación sostenida de dexametasona, se programó una inyección y luego también se siguió la pauta de tratamiento PRN.

Luego, se seleccionó un horizonte temporal de esperanza de vida en el análisis del caso base porque el efecto del tratamiento con ambos fármacos no está restringido a un número limitado de meses en la práctica clínica.

Se exploraron varios enfoques para extrapolar datos de ensayos clínicos durante todo el horizonte de vida.

Las probabilidades de supervivencia según la edad del paciente se obtuvieron de las tablas de vida españolas.<sup>40</sup>

La mortalidad se calculó ajustando las tasas de mortalidad de la población general del Reino Unido, de acuerdo con el aumento del riesgo relativo (RR) de muerte en pacientes con EMD. Mulnier et al estimaron un aumento de la mortalidad, *hazard ratio* (HR) 1.93, en una población de diabetes tipo 2 del Reino Unido en relación con pacientes sin diabetes,<sup>50</sup> mientras que Hirai et al estimaron un HR de 1.27 por muerte en pacientes con EM y diabetes en relación con pacientes diabéticos sin EM.<sup>51</sup> Calculamos un riesgo relativo de muerte de 2,45 en una población con EMD multiplicando estas dos proporciones. Obtuvimos así tasas de mortalidad específicas por edad y sexo, ajustadas por diabetes y RD.

## 14.8 Aspectos éticos

El estudio se realizó en el ámbito de la actividad asistencial y la práctica clínica habitual del Servicio de Oftalmología del HCU “Lozano Blesa”, siguiendo el protocolo establecido por el CEMA para Aragón para el tratamiento del EMD.

Asimismo, comprende los apartados de la declaración de Helsinki, donde prioriza al participante de la investigación y su salud sobre cualquier aspecto entendido desde un abordaje integral, protegiendo la integridad, la dignidad, la intimidad y confidencialidad de la información.

No se llevó a cabo ningún procedimiento invasivo a los pacientes exclusivamente por su participación en el estudio.

Toda la información recogida se trató conforme a lo establecido en la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal. En la base de datos del estudio no se incluyeron datos personales: ni su nombre, ni su número de historia clínica, ni ningún dato que le pudiera identificar. Se identificó a cada paciente por un código (código disociado de anonimización) que sólo el equipo investigador podía relacionar con su nombre, tal y como lo contempla el consentimiento informado presentado a cada uno de ellos antes de su vinculación con la investigación.

La realización del estudio no afectó a las listas de espera ni al principio de justicia.

No se compensó económicamente ni de ninguna otra manera a los participantes en el estudio.

## 15. Análisis estadístico

### 15.1 Análisis de sensibilidad

Para contrastar la normalidad del grupo de datos obtenidos del total del cuestionario VFQ-25 de cada participante antes y después del tratamiento intravítreo se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Esta prueba permite comprobar si, en base a la información suministrada por una muestra, se puede aceptar que la población de origen se ajusta a una distribución normal y es adecuado para este tipo de muestras.

Tras comprobar que los datos de calidad de vida siguen una distribución normal, se utilizó la prueba *T-Student* para determinar si existen diferencias entre las medidas de calidad de vida de los participantes antes y después del tratamiento aplicado, ya que hay dos momentos en donde se toman los datos, los primeros datos (visita 1) sirven de control para conocer los cambios que ocurran en la segunda toma de datos (visita 5).

Los siguientes parámetros se incluyeron en el análisis de sensibilidad probabilístico: costes, probabilidades de transición, utilidades del estado de la AV asignadas por los pacientes y uso de recursos (es decir, número de retinografías, OCT, angiografía con fluoresceína y consultas al oftalmólogo).

Se eligieron distribuciones de probabilidad para cada parámetro de acuerdo con las recomendaciones publicadas. Para las probabilidades de transición (Tabla 6) y las utilidades de los pacientes (Tabla 3) que van de 0 a 1, se seleccionó una distribución beta. Los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  en las distribuciones beta se aproximaron utilizando valores medios y desviaciones estándar (DE) obtenidas de utilidades publicadas.<sup>42</sup> Se seleccionó una distribución gamma, que tiene un sesgo positivo, para los costes. Para dar cuenta de la variabilidad en los costes, se seleccionaron DE que produjeron coeficientes de variación del 20% para los costes unitarios de los procedimientos de diagnóstico y consultas (Tabla 5), así como los costes relacionados con las comorbilidades del EMD y los costes no médicos.<sup>48</sup> Se seleccionó una distribución uniforme para el uso de los recursos.

Dexametasona								
Agudeza visual	>20/40	≤20/40 >20/80	a	≤20/80 >20/200	a	≤20/200 >20/400	a	≤20/400
>20/40	0,9863	0,0107		0,0030		0		0
≤20/40 a >20/80	0,0979	0,8884		0,0107		0,0030		0
≤20/80 >20/200	0	0,0979		0,8884		0,0107		0,0030
≤20/200	0	0		0,0979		0,8884		0,0137

>20/400								
≤20/400	0	0	0	0,0979	0,9021			
Aflibercept								
Agudeza visual	>20/40	≤20/40 >20/80	a	≤20/80 >20/200	a	≤20/200 >20/400	a	≤20/400
>20/40	0,9199	0,0542		0,0259		0		0
≤20/40 a >20/80	0,0153	0,9046		0,0542		0,0259		0
≤20/80 >20/200	a 0	0,0153		0,9046		0,0542		0,0259
≤20/200 >20/400	a 0	0		0,0153		0,9046		0,0801
≤20/400	0	0		0		0,0153		0,9847

**Tabla 6.** Probabilidades de transición a los tres meses entre estados de AV para dexametasona y aflibercept.

Como se mencionó anteriormente, se exploraron varios enfoques para la extrapolación más allá de la duración del seguimiento de un año del estudio.

Bajo el enfoque de “efecto de tratamiento continuo” seleccionado para el caso de referencia, se realizan ambos tratamientos, cada uno con una eficacia que dura todo el horizonte de tiempo.<sup>41</sup>

Además del enfoque de “efecto de tratamiento continuo”, probamos un enfoque de “beneficio único” y un enfoque de “rebote” o “puesta al día”.<sup>41</sup> Bajo el enfoque de “beneficio único”, ambos tratamientos se detienen después de un año. A partir de ese momento, la calidad de vida de los pacientes disminuye al mismo ritmo para ambos fármacos. Por lo tanto, se obtienen AVAC adicionales al proyectar el área bajo la curva durante un período más largo.

Por otro lado, también exploramos los costes y los resultados de salud en el horizonte temporal más corto de un año. Este horizonte a corto plazo representa el peor de los casos para la dexametasona porque se supone que el beneficio clínico dura solo seis meses.

Se realizó un análisis de sensibilidad utilizando el número de administraciones de nuestro estudio (tres dosis mensuales fijas programadas de aflibercept y dos inyecciones de dexametasona). Después de tres inyecciones intravítreas mensuales consecutivas, se realizó un nuevo tratamiento según fuera necesario.

## 15.2 Validación del modelo

Se realizaron pruebas internas exhaustivas del modelo y se obtuvieron los resultados esperados cuando se utilizaron diferentes valores de entrada.

El modelo no se pudo calibrar con datos externos debido a la ausencia de datos durante el período de tiempo que se está modelando.

Por lo tanto, se exploraron diferentes suposiciones en los análisis de sensibilidad para modelar los datos de efectividad a largo plazo.

Realizamos también una simulación de MonteCarlo (Figura 9) para estudiar el grado de incertidumbre de nuestra variable RCEI, así como una simulación independiente para evaluar la incertidumbre del resultado coste-efectividad de cada uno de los dos fármacos estudiados (Figuras 10 y 11).

La simulación MonteCarlo o el método MonteCarlo predice un conjunto de resultados en función de un rango estimado de valores frente a un conjunto de valores de entrada fijos. En otras palabras, una simulación MonteCarlo crea un modelo de posibles resultados aprovechando una distribución de probabilidad, como una distribución uniforme o normal, para cualquier variable que tenga una incertidumbre inherente.

## 16. Resultados

### 16.1 Mejoría de la visión

A continuación, se exponen los resultados del análisis de la evolución de los pacientes a lo largo de las cinco visitas; tanto en lo que respecta a la MAVC medida en escala decimal como al optotipo ETDRS medido en letras discriminadas.

En el primer caso, en el análisis de la mejoría en la MAVC en escala decimal, se obtienen los siguientes resultados:

Variable	Media (D.T.) [IC. media 95%]					ANOVA
	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	p-valor
MAVC	0,41 (0,24) [0,37; 0,45]	0,51 (0,26) [0,47; 0,55]	0,53 (0,24) [0,49; 0,57]	0,57 (0,25) [0,53; 0,61]	0,61 (0,25) [0,56; 0,65]	<0,001

**Tabla 7.** Evolución de la MAVC en las sucesivas visitas.

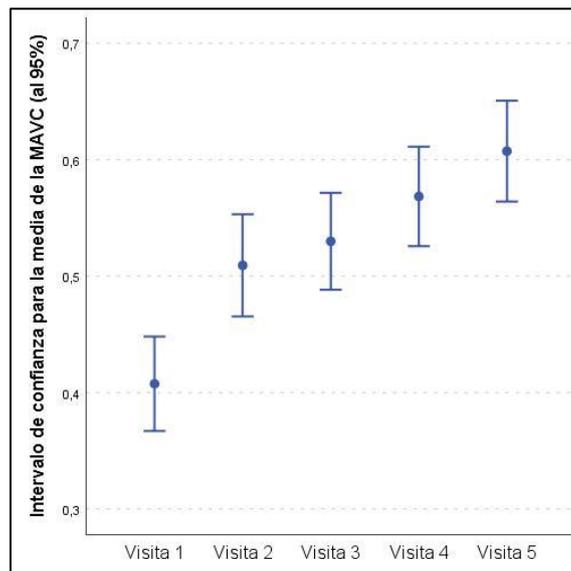
Se observa que la menor de las medias se obtiene en la primera visita, y que van incrementándose los valores de las medias conforme se suceden las visitas. Por otra parte,

dado que la MAVC sigue una distribución normal, empleamos la prueba de comparación de medias (ANOVA de medidas repetidas) obteniendo diferencias significativas. Al realizar las comparaciones múltiples, se han obtenido las significaciones que se muestran en la siguiente tabla.

Comparaciones múltiples	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5
Visita 1		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Visita 2			1,000	0,002	<0,001
Visita 3				0,028	<0,001
Visita 4					0,004
Visita 5					

**Tabla 8.** Comparaciones múltiples en la evolución de la MAVC en las sucesivas visitas.

En esta tabla se observa que la medida de la primera visita es significativamente menor que la de las otras cuatro visitas.



**Figura 4.** Evolución de la MAVC en las sucesivas visitas.

También se observa que no hay diferencias significativas entre las medidas de la MAVC de las visitas 2 y 3 y que, en el resto de los casos, hay diferencias significativas. Esta comparación de medidas se aprecia bien en el gráfico de barras de error que acompaña a los resultados numéricos.

En el caso del análisis de la mejoría en el ETDRS, se obtienen los siguientes resultados:

Variable	Media (D.T.) [IC. media 95%]					ANOVA
	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	p-valor
ETDRS	58,2 (15,3) [55,5; 60,8]	64,7 (13,3) [62,4; 67,0]	66,4 (12,3) [64,3; 68,5]	67,7 (12,4) [65,6; 69,8]	69,2 (11,9) [67,2; 71,3]	<0,001

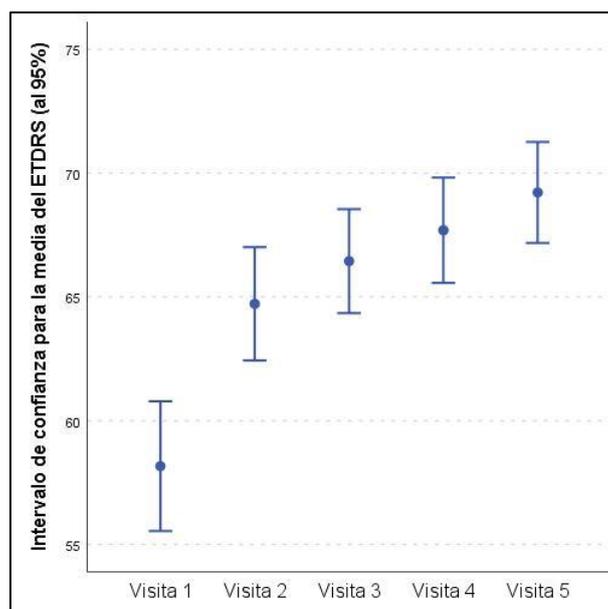
**Tabla 9.** Evolución del ETDRS en las sucesivas visitas.

Se observa que la media menor se obtiene en la primera visita y que van incrementándose los valores de las medias conforme se suceden las visitas. Por otra parte, se observa que en la prueba de comparación de medias (ANOVA de medidas repetidas) se han obtenido diferencias significativas. Al realizar las comparaciones múltiples, se han obtenido las significaciones que se muestran en la siguiente tabla.

Comparaciones múltiples	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5
Visita 1		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Visita 2			0,092	0,001	<0,001
Visita 3				0,200	<0,001
Visita 4					0,004
Visita 5					

**Tabla 10.** Comparaciones múltiples en la evolución de la MAVC en las sucesivas visitas.

En esta tabla se observa que la medida de la primera visita es significativamente menor que la de las otras cuatro visitas. También se observa que no hay diferencias significativas entre las medidas del ETDRS de las visitas 2 y 3 y de las visitas 3 y 4, mientras que, en el resto de los casos, hay diferencias significativas. Esta comparación de medidas se aprecia bien en el gráfico de barras de error que acompaña a los resultados numéricos.



**Figura 11.** Evolución del ETDRS en las sucesivas visitas.

## 16.2 Mejoría del espesor macular central (EMC)

A continuación, se exponen los resultados del análisis de la evolución de los pacientes a lo largo de las cinco visitas en cuanto a EMC.

En el análisis de la mejoría en el EMC, se obtienen los siguientes resultados:

Variable	Media (D.T.) [IC. media 95%]					ANOVA
	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	p-valor
EMC	446,6 (106,4) [428,4; 464,9]	397,3 (102,8) [379,7; 414,9]	390,2 (100,5) [373,0; 407,4]	380,6 (100,1) [363,4; 397,7]	369,5 (98,1) [352,7; 386,4]	<0,001

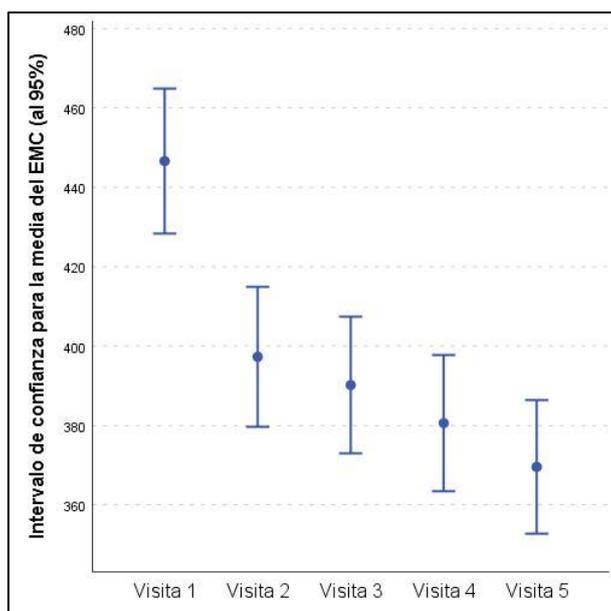
**Tabla 12.** Evolución del EMC en las sucesivas visitas.

Se observa que la media mayor se obtiene en la primera visita y que van disminuyendo los valores de las medias conforme se suceden las visitas; hay una diferencia máxima entre la primera y la última media de 77,1 puntos. Por otra parte, se observa que en la prueba de comparación de medias (ANOVA de medidas repetidas) se han obtenido diferencias significativas. Al realizar las comparaciones múltiples, se han obtenido las significaciones que se muestran en la siguiente tabla.

Comparaciones múltiples	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5
Visita 1		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Visita 2			1,000	0,048	<0,001
Visita 3				0,640	0,001
Visita 4					0,015
Visita 5					

**Tabla 13.** Comparaciones múltiples en la evolución del EMC en las sucesivas visitas.

En esta Tabla 13 se observa que la medida de la primera visita es significativamente mayor que la de las otras cuatro visitas y, también, que la medida de la última visita es significativamente menor que las cuatro anteriores.



**Figura 5.** Evolución del EMC en las sucesivas visitas.

### 16.3 Calidad de vida asociada a la visión

A continuación, se exponen los resultados de analizar la evolución de los pacientes entre la primera y la quinta visita; tanto en la escala *VFQ-25* global, como en las diez dimensiones que evalúa. El análisis se ha realizado, inicialmente, considerando el total de la muestra; para, posteriormente, realizar un análisis similar en cada grupo de tratamiento.

En el primer caso, en el análisis del total de la muestra, se obtienen los siguientes resultados:

VFQ-25	Media (D.T.) [IC. media 95%]		Prueba t p-valor
	Visita 1	Visita 5	
Visión general	50,6 (14,6) [48,1; 53,1]	60,8 (11,6) [58,8; 62,8]	<0,001
Dolor ocular	36,1 (12,9) [33,8; 38,3]	46,3 (11,8) [44,2; 48,3]	<0,001
Visión cercana	45,3 (14,1) [42,9; 47,8]	57,6 (14,1) [55,2; 60,0]	<0,001
Visión lejana	51,9 (22,5) [48,0; 55,8]	69,3 (20,1) [65,9; 72,8]	<0,001
Funciones sociales	53,3 (23,4) [49,3; 57,3]	69,8 (20,2) [66,4; 73,3]	<0,001
Problemas mentales	52,1 (22,8) [48,2; 56,0]	69,5 (20,5) [66,0; 73,1]	<0,001
Problemas de rol	52,0 (22,7) [48,1; 55,9]	69,6 (20,4) [66,1; 73,1]	<0,001
Dependencia	51,9 (23,0) [48,0; 55,9]	68,6 (20,2) [65,1; 72,0]	<0,001
Conducción	50,1 (22,5) [46,3; 54,0]	67,7 (20,3) [64,2; 71,2]	<0,001
Visión periférica	51,2 (23,3) [47,2; 55,2]	67,7 (20,0) [64,2; 71,1]	<0,001
Global	49,4 (19,7) [46,1; 52,8]	65,1 (18,0) [62,0; 68,1]	<0,001

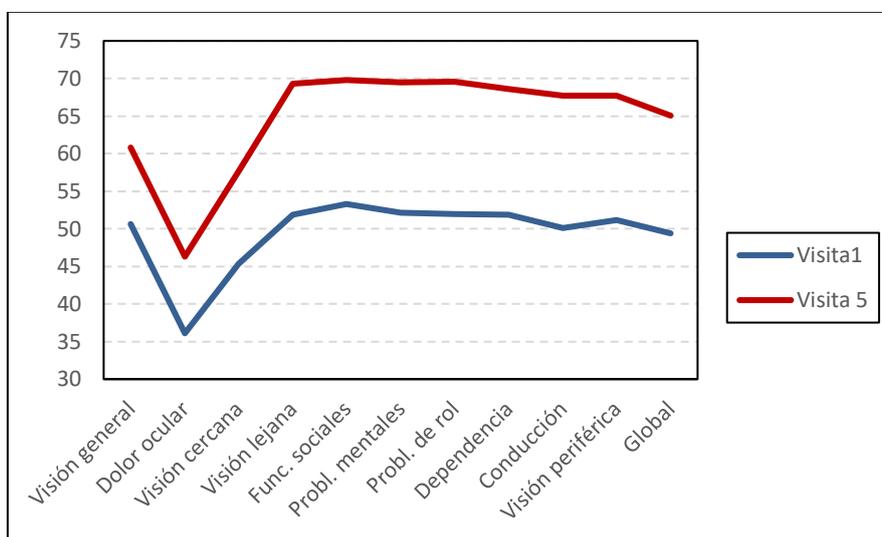
**Tabla 14.** Mejora en la calidad de vida asociada a la visión VFQ-25 para el global de pacientes.

Se observa que, tanto en el global de la escala como en cada una de las subescalas, hay un evidente incremento de la puntuación (y, por tanto, un incremento en la calidad de vida) entre la primera y la quinta visita.

Se comprueba que, en la visita inicial, la calidad media de la visión de los pacientes, en la mayoría de las subescalas, se sitúa en la parte media de la escala (en torno a los 50 puntos); salvo en lo que respecta al “dolor ocular” (con una media de 36,1 puntos) y, un poco menos, la “visión cercana” (45,3). Posteriormente, en la quinta visita, la mayoría de los valores medios se sitúan en torno a los 65-70 puntos; siendo, de nuevo, el “dolor ocular” el que muestra una menor puntuación en calidad, sin alcanzar siquiera el punto medio de la escala.

Si observamos los incrementos, tanto en valor absoluto (17,6 puntos) como en porcentaje (35,1%), es la “conducción” donde se produce una mayor mejora; seguida de los “problemas de rol” (17,6 – 33,8%) y de la “visión lejana” (17,4 – 33,5%). Por el lado contrario, la “visión general” (10,2 – 20,2%) es la característica en la que hay un menor incremento de calidad de vida de los pacientes entre las dos visitas. En el siguiente gráfico (Figura 21) se observa lo comentado.

Por último, se comprueba que, en todos los casos, la mejora es estadísticamente significativa.



**Figura 6.** Mejora en la calidad de vida asociada a la visión VFQ-25 para el global de pacientes.

Si el análisis de la calidad de vida relacionada con la visión se realiza en cada grupo de tratamiento, se obtienen los siguientes resultados:

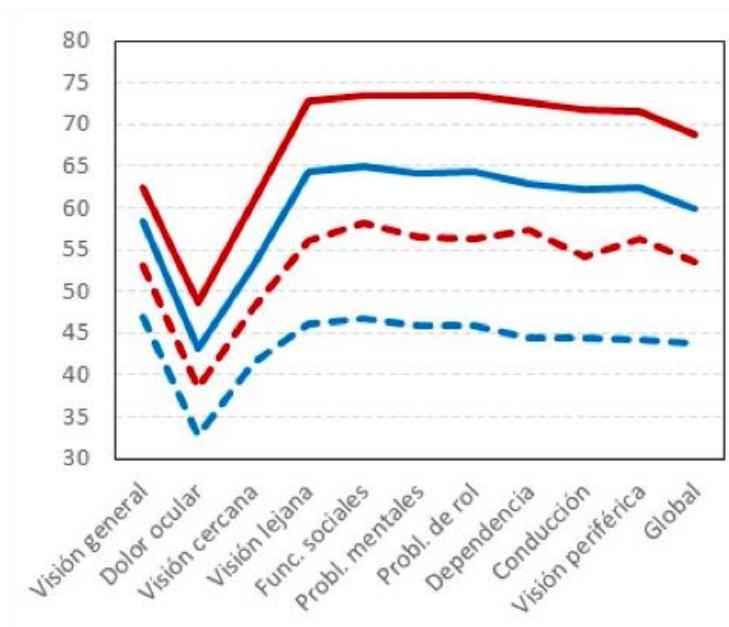
VFQ-25	Eylea			Ozurdex			Diferencia del cambio (p-valor)
	Visita 1	Visita 5	Cambio p-valor	Visita 1	Visita 5	Cambio p-valor	
<b>Visión general</b>	53,2 (14,8) [49,9; 56,6]	62,5 (12,1) [59,8; 65,3]	9,3 <0,001	46,9 (13,7) [43,2; 50,6]	58,5 (10,4) [55,7; 61,3]	11,6 <0,001	2,3 (0,218)
<b>Dolor ocular</b>	38,5 (13,1) [35,5; 41,5]	48,6 (11,8) [45,9; 51,2]	10,1 <0,001	32,7 (11,9) [29,5; 35,9]	43,1 (11,0) [40,1; 46,0]	10,4 <0,001	0,3 (0,855)
<b>Visión cercana</b>	48,1 (14,6) [44,8; 51,4]	60,8 (14,7) [57,5; 64,1]	12,7 <0,001	41,5 (12,4) [38,2; 44,8]	53,2 (12,0) [50,0; 56,4]	11,7 <0,001	-1,0 (0,610)
<b>Visión lejana</b>	56,1 (22,9) [50,9; 61,2]	72,9 (20,0) [68,4; 77,5]	16,9 <0,001	46,2 (20,9) [40,6; 51,8]	64,3 (19,3) [59,1; 69,5]	18,2 <0,001	1,3 (0,686)
<b>Funciones sociales</b>	58,1 (23,6) [52,7; 63,4]	73,4 (20,0) [68,9; 77,9]	15,3 <0,001	46,8 (21,6) [41,0; 52,5]	64,9 (19,7) [59,6; 70,2]	18,1 <0,001	2,8 (0,379)
<b>Problemas mentales</b>	56,6 (23,0) [51,4; 61,8]	73,4 (19,9) [68,9; 77,9]	16,8 <0,001	46,0 (21,3) [40,2; 51,7]	64,2 (20,3) [58,8; 69,6]	18,3 <0,001	1,5 (0,647)
<b>Problemas de rol</b>	56,4 (22,8) [51,2; 61,6]	73,4 (19,9) [68,9; 77,9]	17,0 <0,001	45,9 (21,3) [40,1; 51,6]	64,4 (20,1) [59,0; 69,8]	18,5 <0,001	1,5 (0,639)
<b>Dependencia</b>	57,4 (23,2) [52,2; 62,7]	72,7 (19,6) [68,2; 77,2]	15,3 <0,001	44,4 (20,7) [38,9; 50,0]	62,9 (19,7) [57,6; 68,1]	18,5 <0,001	3,2 (0,317)
<b>Conducción</b>	54,2 (22,9) [49,0; 59,4]	71,7 (19,7) [67,2; 76,1]	17,5 <0,001	44,5 (20,8) [38,9; 50,1]	62,2 (20,1) [56,8; 67,5]	17,7 <0,001	0,2 (0,948)
<b>Visión periférica</b>	56,2 (23,5) [50,9; 61,6]	71,5 (19,6) [67,1; 76,0]	15,3 <0,001	44,2 (21,1) [38,5; 49,8]	62,4 (19,6) [57,1; 67,6]	18,2 <0,001	2,9 (0,360)
<b>Global</b>	53,5 (19,8) [49,0; 58,0]	68,7 (18,0) [64,7; 72,8]	15,3 <0,001	43,9 (18,3) [39,0; 48,8]	60,0 (16,9) [55,5; 64,5]	16,1 <0,001	0,8 (0,758)

**Tabla 15.** Mejora en la calidad de vida asociada a la visión VFQ-25 en cada tratamiento.

Se observa que, tanto en el global de la escala como en cada una de las subescalas, hay un evidente incremento de la puntuación (y, por tanto, un incremento en la calidad de vida) entre la primera y la quinta visita en ambos tratamientos. Dichos incrementos oscilan, en el grupo de tratamiento Eylea, entre un 9,3 de la “visión general” y un 17,5 de “conducción”. En el grupo de tratamiento con el implante de dexametasona, los incrementos van desde el 10,4 de “dolor ocular” y el 18,5 de “problemas de rol” y “dependencia”. En todas las subescalas y en la escala global la mejora es estadísticamente significativa, en ambos grupos de tratamiento.

Se comprueba que, tanto en la visita inicial como en la visita final, la calidad media de la visión de los pacientes del grupo dexametasona es ligeramente superior a la de los pacientes tratados con aflibercept. En el grupo de pacientes que recibieron el implante de dexametasona los valores iniciales están, mayoritariamente, por encima de los 45 puntos y los finales por encima de los 70 puntos. Sin embargo, en el grupo de aflibercept, la mayoría de los valores iniciales están en torno a 50 puntos y los finales ligeramente por encima de 60.

Si observamos los incrementos, salvo en la “visión cercana”, son ligeramente mayores en el grupo de dexametasona; siendo la mayor diferencia de los cambios el de la “dependencia”, con una diferencia de 3,2 puntos y la menor la de la “conducción”, con una diferencia de tan sólo 0,2 puntos. En el siguiente gráfico se muestra lo comentado.



**Figura 7.** Mejora en la calidad de vida asociada a la visión VFQ-25 en cada tratamiento. (Rojo = dexametasona, azul = aflibercept, punteado = visita 1, continuo = visita 5).

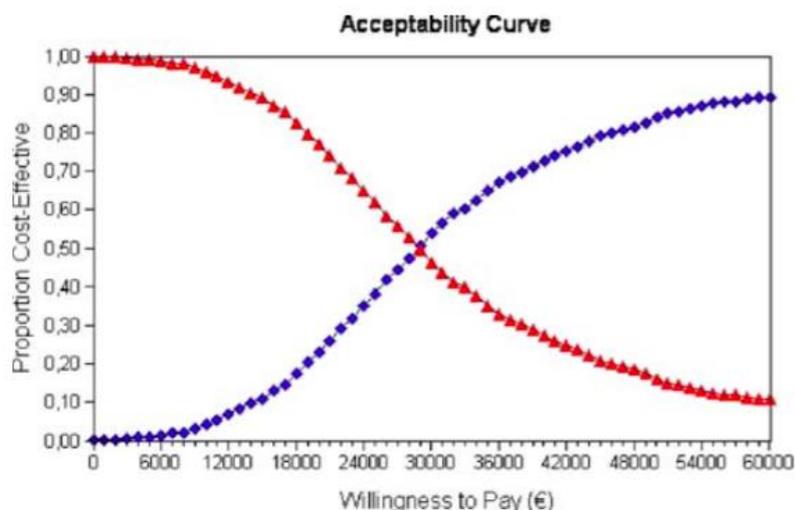
#### 16.4 Análisis coste-efectividad incremental

En el análisis del caso base (Tabla 16), tratar a los pacientes con EMD *naïve* con dexametasona en lugar de aflibercept es 77.349 € más caro y proporciona 2,667 AVAC más en el horizonte de vida, proporcionando así una RCEI de 29.002 €/AVAC.

	Coste (€)	Coste incremental (€)	Eficacia (AVAC)	Eficacia incremental (AVAC)	ICER (€/AVAC)
Aflibercept	92.340	-	4,134	-	-
Dexametasona	169.689	77.349	6,80	2,667	29.002

**Tabla 16.** Resultados para el caso de referencia RCEI: relación coste-efectividad incremental. AVAC: años de vida ajustados por calidad. Los costes se presentan en euros de 2022.

Según el análisis de sensibilidad probabilístico, la dexametasona fue la terapia de elección en el 54% de los casos por debajo del umbral de 30.000 €/AVAC en el horizonte de vida (Figura 8).



◆ Aflibercept    ◆ Dexametasona

**Figura 8.** Aflibercept (rojo). Dexametasona (azul). Curva de aceptabilidad obtenida con análisis de sensibilidad probabilístico en el horizonte de vida. Por debajo de los 30.000 €/AVAC, la dexametasona es la terapia de elección en el 54% de los casos.

Los resultados de los análisis de sensibilidad alternativos se muestran en la Tabla 17.

Parámetro/variable	ICER
Caso de referencia	29.002
No extrapolación (horizonte temporal 2 años)	119.953
Extrapolación más allá de 2 años	
Enfoque de beneficio único	32.795
Más allá del enfoque	52.031
Inyecciones tomadas del ensayo PRONTO	4,623
Horizonte temporal de 2 años	20.472
Eficacia de aflibercept en pacientes <i>naïve</i>	14.302
Edad inicial	
58 años	24.553
90 años	51.798
Estadio inicial de AV	
>20/40	33.653
≤20/40 to >20/80	27.855
≤20/80 to >20/200	26.268
≤20/200 to >20/400	29.874
≤20/400	36.372

Método para obtener la utilidad	36.186
Tasa de descuento	
0%	26.990
5%	30.247
Duración del ciclo de un año	30.642
Incluyendo costes indirectos derivados del tiempo de los familiares para asistir a los pacientes	26.900
Eficacia de dexametasona en pacientes <i>naïve</i>	85.300

**Tabla 17.** Resultados del análisis de sensibilidad.

Realizamos una simulación de MonteCarlo (Figura 9) para estudiar el grado de incertidumbre de nuestra variable RCEI, así como una simulación independiente para evaluar la incertidumbre del resultado coste-efectividad de cada uno de los dos fármacos estudiados (Figuras 10 y 11).

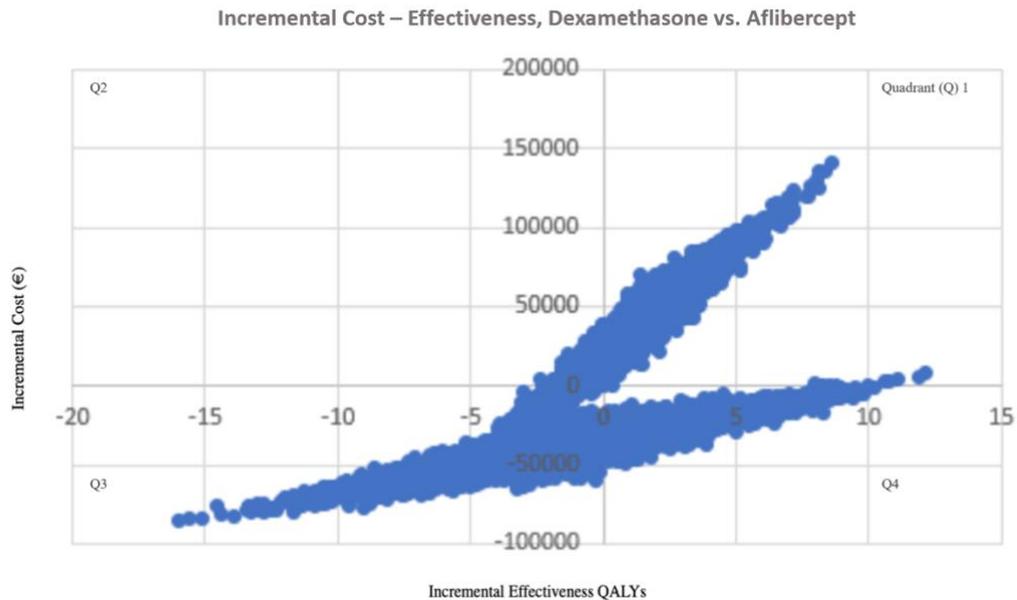
La simulación MonteCarlo o el método MonteCarlo predice un conjunto de resultados en función de un rango estimado de valores frente a un conjunto de valores de entrada fijos. En otras palabras, una simulación MonteCarlo crea un modelo de posibles resultados aprovechando una distribución de probabilidad, como una distribución uniforme o normal, para cualquier variable que tenga una incertidumbre inherente.

Dado que la RCEI es la relación entre el coste incremental y el AVAC incremental, estas son nuestras dos variables a considerar.

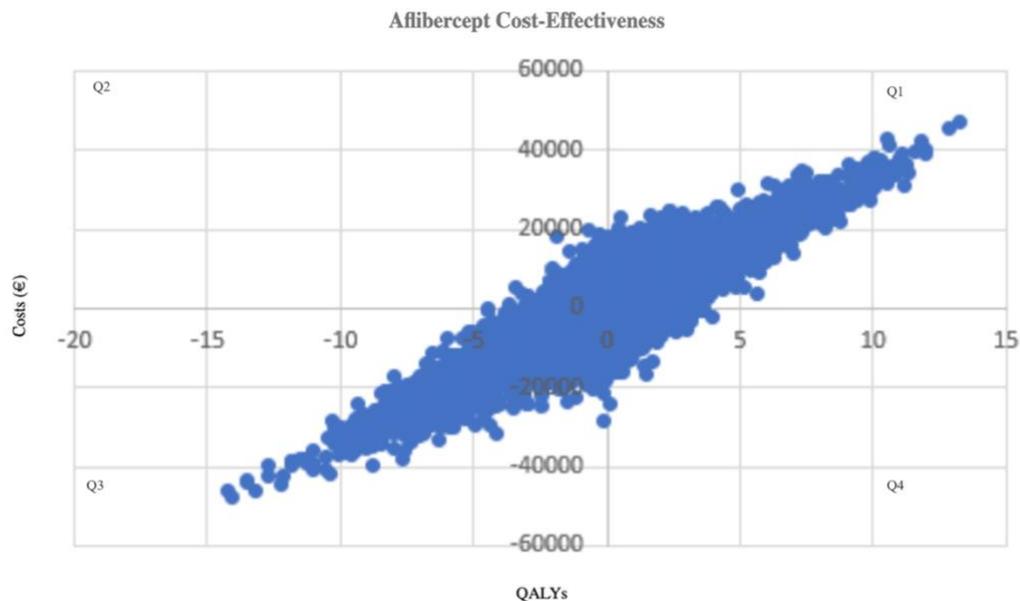
En el presente estudio consideramos los resultados obtenidos en 134 pacientes. Dado que la diabetes tipo 2 tiene una prevalencia aproximada del 14% en nuestro medio, que el 5,5% de ellos desarrollan EMD y que el Sector Sanitario Zaragoza III cuenta con una población de 311.577 habitantes, se decidió aplicar el método de Montecarlo para generar 10.000 repeticiones aleatorias de parejas de datos de coste incremental y AVAC incremental con su desviación estándar correspondiente.

Como se muestra en la Figura 9, los resultados que obtuvimos muestran que la mayoría de los puntos se ubican en los cuadrantes I y III, lo que significa que en el 35% de los casos la dexametasona es más cara y proporciona más AVAC que aflibercept y en el 31% de los casos la dexametasona es menos costosa y proporciona menos AVAC que aflibercept. En el cuadrante II se muestra que en el 8% de los casos la dexametasona es más costosa y proporciona menos AVAC que aflibercept y en el cuadrante IV se ubican el 26% de los casos, lo que significa que la dexametasona es menos costosa, pero proporciona más AVAC.

Las Figuras 10 y 11 muestran que, a mayor coste, se obtiene mayor calidad de vida, siendo mayor el coeficiente de Pearson en el caso de la dexametasona. Esto significa que para un coste fijo X, se puede esperar una calidad de vida o AVAC con menor margen de error, pudiendo hacerse una predicción más fiable que con aflibercept.

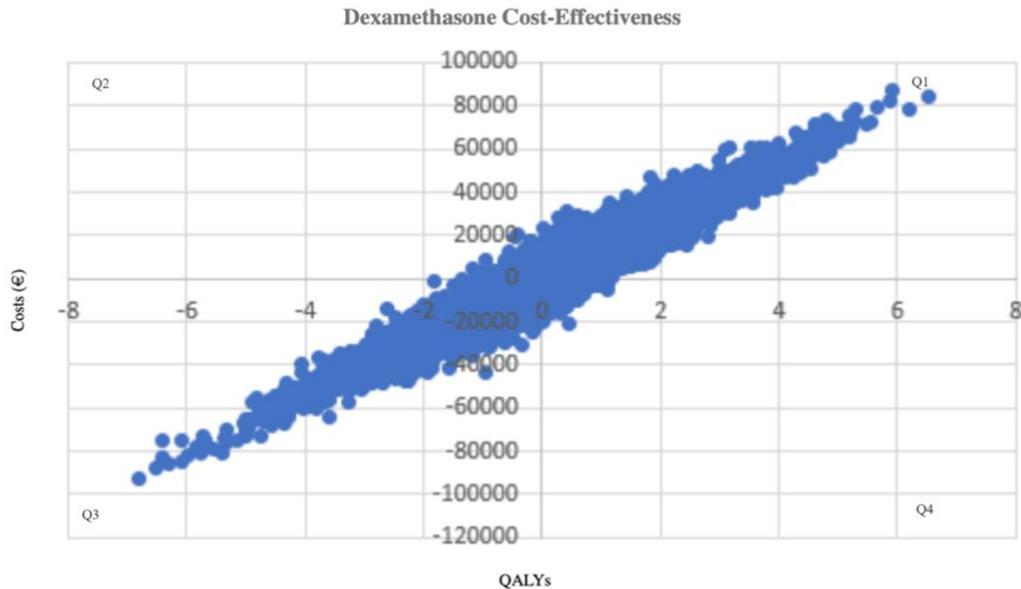


**Figura 9.** Diagrama de dispersión RCEI generado por simulación MonteCarlo. La RCEI medio es de 29.002 €/AVAC. Número de repeticiones: 10.000. En el 35% de los casos, la dexametasona es más costosa y proporciona más AVAC que aflibercept y en el 31 % de los casos, la dexametasona es menos costosa y proporciona menos AVAC que aflibercept. En el cuadrante II se muestra que en el 8% de los casos la dexametasona es más costosa y brinda menos AVAC que aflibercept y en el cuadrante IV se sitúan el 26% de los casos, lo que significa que la dexametasona es menos costosa, pero proporciona más AVAC.



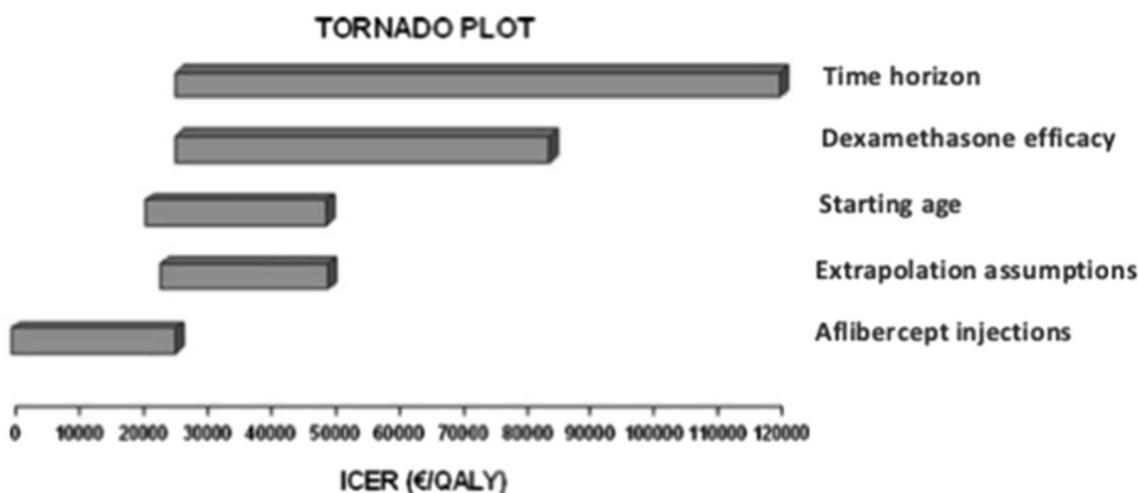
**Figura 10.** Diagrama de dispersión de rentabilidad de aflibercept generado por simulación MonteCarlo. En el cuadrante I se sitúan el 46% de los casos, lo que significa que, a mayor coste, mayor calidad de vida obtenida. En el cuadrante II se muestra que en un 11% de los casos a mayor coste, se obtienen menos AVAC. En el cuadrante III se

sitúan el 37% de los casos, lo que significa que a menor coste se obtiene menor calidad de vida y el 6% de los casos se sitúan en el cuadrante IV, lo que significa que a menor coste se obtienen mayores AVAC.



**Figura 11.** Diagrama de dispersión de rentabilidad de dexametasona generado por la simulación de MonteCarlo. En el cuadrante I se sitúan el 47% de los casos, lo que significa que a mayor coste se obtiene mayor calidad de vida. En el cuadrante II se muestra que en un 8% de los casos a mayor coste se obtienen menos AVAC. En el cuadrante III se sitúan el 36% de los casos, lo que significa que a menor coste se obtiene menor calidad de vida y el 9% de los casos se sitúan en el cuadrante IV, lo que significa que a menor coste se obtienen mayores AVAC.

También proporcionamos un diagrama de tornado (Figura 12) para permitir que el lector evalúe intuitivamente aquellos factores con mayor impacto en la relación coste-efectividad incremental.



**Figura 12.** Diagrama de tornado. El horizonte temporal, el método de extrapolación elegido, la fuente de eficacia de la dexametasona y el número de inyecciones de aflibercept son los impulsores clave del modelo, con mayor impacto en los resultados de rentabilidad.

## 17. Discusión

En comparación con otras afecciones de la retina, tales como la DMAE, existen pocos análisis que se centren en evaluar la relación coste-efectividad del tratamiento con el antiangiogénico aflibercept y con el implante intravítreo de dexametasona en el manejo del EMD, limitándose a unos pocos análisis desde la perspectiva del ordenante o del sistema de salud en los EE. UU., Reino Unido y Grecia.

Dada la elevada prevalencia de DM y EMD en nuestro país, así como el importante gasto que conlleva el tratamiento del EMD con fármacos intravítreos para nuestro sistema sanitario, los resultados de este estudio aportan una información crucial a la hora de decidir cuál es la alternativa terapéutica más eficiente en cada paciente.

El dilema de adoptar un nuevo fármaco tiene una respuesta simple si produce más beneficios para la salud que las alternativas de la competencia a un coste menor. Sin embargo, si el nuevo fármaco es más eficaz pero más caro que las alternativas de la competencia, los médicos y los responsables de la toma de decisiones deben estudiar si el nuevo fármaco ofrece una "buena relación calidad-precio". Aunque estos umbrales han sido criticados,<sup>52</sup> las evaluaciones económicas publicadas suelen utilizarlos para etiquetar un nuevo fármaco como "rentable" o "no rentable".<sup>53</sup> Dichos umbrales representan implícitamente la ganancia en salud a la que se renuncia cuando se descarta un fármaco en favor de la intervención competidora; en otras palabras, el coste de oportunidad de elegir un fármaco sobre otro.

El presente estudio confirma la eficacia y seguridad de ambas alternativas en el tratamiento del EMD en los pacientes de nuestra población de referencia. Se demuestra que los beneficios de aflibercept 40 mg/ml solución inyectable (Eylea®) y dexametasona dispositivo de liberación sostenida 700 µg en aplicador (Ozurdex®) son similares en

pacientes españoles del sector sanitario Zaragoza III cuando los comparamos con la población que formó parte de los estudios de fase 3 VIVID y VISTA realizados previamente.<sup>39</sup> Nuestros análisis muestran que el coste por AVAC ganado con dexametasona en un horizonte vitalicio es de 29.002€, justo por debajo del umbral de 30.000€/AVAC recomendado en España.<sup>53</sup>

Este resultado, sin embargo, es sensible a los escenarios alternativos explorados en los análisis de sensibilidad. Los análisis de sensibilidad se utilizan para explorar el impacto de escenarios alternativos y la incertidumbre en los parámetros del modelo sobre los resultados de rentabilidad. En este estudio manejamos la incertidumbre de los parámetros mediante un análisis de sensibilidad probabilístico.<sup>52</sup> Según este análisis, la dexametasona fue la terapia de elección en el 54% de los casos por debajo del umbral de 30.000 €/AVAC en el horizonte de vida. Además del análisis de sensibilidad probabilístico, realizamos varios análisis de sensibilidad univariantes y bivariantes relevantes para el médico. Según estos análisis, el factor de mayor impacto en los resultados de coste-efectividad es el horizonte temporal elegido. Obtuvimos una RCEI de 107.159 €/AVAC en un horizonte temporal de un año, que es el tiempo que duró nuestro estudio. Sin embargo, dado que la duración de la terapia con dexametasona no está restringida a un año, se analizaron los costes y los resultados a lo largo de un horizonte de vida. Se exploraron varios enfoques para extrapolar datos de ensayos clínicos a lo largo del horizonte de vida. En el caso de referencia, se probó el enfoque de “efecto de tratamiento continuo”, bajo el cual se administraron ambos tratamientos, con una eficacia duradera para ambos, durante todo el horizonte temporal.<sup>41</sup>

El método elegido para obtener la utilidad también tuvo un impacto en los resultados de coste-efectividad. Así, en el estudio de Brown y cols.,<sup>42</sup> del que tomamos las utilidades, las preferencias de los pacientes por el mismo estado de AV fueron mayores cuando se obtuvieron mediante el método de apuesta estándar en comparación con el método de compensación de tiempo. Se exploró cómo la elección de un método sobre otro influyó en los resultados de coste-efectividad y se encontraron mayores RCEI con utilidades obtenidas por el método de apuesta estándar.

Se exploró el impacto del grado de pérdida inicial de AV en los resultados de rentabilidad. En comparación con el caso de referencia, el coste por AVAC aumentó cuando la cohorte de pacientes comenzó con una AV superior a 20/40, probablemente porque los pacientes no pueden mejorar su visión desde este estado. Cuando la cohorte comenzó en el estado de AV más bajo ( $VA \leq 20/40$ ), las RCEI también aumentaron, probablemente porque menos pacientes pudieron alcanzar esos estados con mejores valores de AV y utilidad.

Las diferencias en AVAC entre aflibercept y el dispositivo intravítreo de liberación sostenida de dexametasona fueron mayores en el grupo con mejor AV basal que en aquél con peor agudeza AV. Sin embargo, esto parece contrastar con los resultados del efecto de interacción principal de la AV basal en los resultados de AV final en el Protocolo T, en el que no se observaron diferencias en el cambio medio de las AV entre los tres agentes anti-VEGF desde el inicio en el año 1 para aquellos con mejor AV basal (equivalente de Snellen aproximado 20/32 a 20/40) mientras que el cambio medio en la AV desde el inicio al año fue significativamente mayor con aflibercept que con bevacizumab o ranibizumab entre los participantes del estudio con peor AV basal (20/50 o peor).

Este hallazgo aparentemente contradictorio se debe a que la relación entre la AV y la calidad de vida no es lineal. Así, por ejemplo, de acuerdo con el trabajo de Brown y cols.,

utilizado en este análisis,<sup>54</sup> una mejora en la AV de 20/200 a 20/100 conferiría una ganancia en la calidad de vida de solo 0,01, mientras que una mejora de 20/40 a 20/30 conferiría una ganancia de 0,04. Esto conduce a mayores mejoras en la calidad de vida para aquellos con una mejor AV inicial, y ganancias de AVAC menores para una ganancia correspondiente en la puntuación de letras de AV entre las personas con peor AV inicial. Por lo tanto, aunque la ganancia en la puntuación de letras de AV es relativamente grande para aquellos con peor AV inicial, cuando se traduce en AVAC, las ganancias pueden parecer más pequeñas.

Según un reciente estudio de la Cochrane (2018), la combinación de anti-VEGF intravítreo más esteroides intravítreos no parece ofrecer un beneficio visual adicional en comparación con la monoterapia para EMD. Hubo una mayor tasa de desarrollo de cataratas y aumento de la PIO en los ojos tratados con anti-VEGF más esteroides versus anti-VEGF en monoterapia. Sin embargo, la mayoría de la evidencia proviene de estudios de bevacizumab y triamcinolona usados como terapia primaria para EMD. Así, existe evidencia limitada de estudios que usan anti VEGF con indicación aprobada por la EMA y la FDA (ranibizumab y aflibercept) más implantes intravítreos con esteroides (dexametasona) con al menos un año de seguimiento. Tampoco se sabe si la respuesta al tratamiento es diferente en los ojos que son fágicos y pseudofágicos al inicio del estudio.<sup>55</sup>

Otro tema controvertido en la actualidad es cómo manejar a los pacientes con EMD recalcitrante o refractario a la terapia anti-VEGF (no hay una definición clara del término refractario). Es decir, si hacer un cambio (*switch*) hacia otro anti- VEGF o a un corticoide. Tampoco existe consenso sobre el momento del cambio, si a los 5-6 meses o por el contrario hacerlo después de la fase de carga de 3 inyecciones. No obstante, lo más lógico es cambiar el antiangiogénico por corticoide tras la dosis de carga del primero.

Por otro lado, un metanálisis realizado por Khan y cols. (2017) que incluye 15 estudios (3 ensayos clínicos aleatorizados, 6 estudios retrospectivos y 6 estudios observacionales prospectivos) con 3.859 pacientes con EMD resistente a anti-VEGF en los que se hizo cambio a dexametasona muestra que se consiguen ganancias medias de 4 líneas de visión (20 letras = logMar 0.47) en un periodo de seguimiento medio de 6 meses (3-36 meses),<sup>56</sup> por lo que los ojos con EMD refractario podrían beneficiarse de un cambio temprano a implante de dexametasona.<sup>57</sup>

De acuerdo con los actuales niveles de evidencia, tanto en estudios prospectivos como retrospectivos, Ozurdex® provoca mejores resultados funcionales (AV) en edemas maculares diabéticos naïve (que no habían recibido tratamiento para el EMD).<sup>58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67</sup>

Hoy en día, aún sigue existiendo cierta controversia con respecto a la utilidad de los esteroides intravítreos frente a la terapia anti-VEGF en pacientes con EMD. De acuerdo con el metanálisis llevado a cabo por He et al, en el que se analiza la seguridad y eficacia de Ozurdex® frente la terapia anti- VEGF en el EMD, el implante de dexametasona produce mejorías anatómicas importantes y rápidas que no van seguidas siempre de mejorías en la AV, probablemente por la progresión de las opacidades de cristalino, ya que los pacientes pseudofágicos consiguen AV similares a los anti-VEGF.<sup>68</sup> Los autores consideran que el implante de dexametasona puede estar indicado como fármaco de inicio en casos seleccionados como en pacientes pseudofágicos, los pacientes no respondedores a la terapia anti-VEGF, pacientes con historia de enfermedad

cardiovascular o cerebrovascular, ojos vitrectomizados, pacientes sin riesgo basal de aumento de la PIO y/o en pacientes que tengan problemas para desplazarse y acudir regularmente a la consulta.<sup>69</sup>

El análisis cualitativo de la OCT permite además identificar biomarcadores de respuesta a dexametasona. Zur y cols. (2018) tras llevar a cabo un estudio multicéntrico, retrospectivo y observacional en pacientes con EMD tratados con dexametasona, llegan a la conclusión de que en pacientes cuya OCT muestra presencia de fluido submacular, la no existencia de puntos hiperreflectivos (HRF) y la existencia de una línea IS-OS continua, responden mejor al Ozurdex® que aquellos que no tienen esas características.<sup>70</sup> Sin embargo, en caso de existir muchos puntos HRF la respuesta con dexametasona es mejor que la que se observó con bevacizumab.<sup>71</sup>

En un estudio retrospectivo de 102 ojos se trató de ver si la respuesta temprana de la AV al implante intravítreo de dexametasona en el EMD estaba asociado el efecto terapéutico a largo plazo. Tras un análisis de regresión, concluyeron que existía una correlación estadísticamente significativa entre la respuesta de la AV a los 3 meses del implante de Ozurdex® y la AV final. Así, entre los ojos con respuesta pobre temprana (ganancias de AV < 5 letras) la gran mayoría no obtuvo mejorías a lo largo de todo el periodo de seguimiento. Solo el 17.8% ganó más de 5 letras al final del estudio (y solo 6.7% ganó  $\geq 10$  letras), en comparación con los que tuvieron una respuesta temprana robusta (ganancias de AV  $\geq 10$  letras) que el 29% consiguió mejoras de  $\geq 10$  letras en la visita final ( $p < 0.01$ ).<sup>72</sup>

De particular interés es la utilidad de este dispositivo en el control del EMD en ojos vitrectomizados. Aunque un artículo sobre 18 ojos de conejo muestra que el aclaramiento de los fármacos en ojos vitrectomizados puede diferir solo en un 9% de los no vitrectomizados,<sup>73</sup> numerosos estudios apoyan que la farmacocinética ocular está alterada en los ojos vitrectomizados y que el aclaramiento es más rápido, lo que limita la eficacia de muchos tratamientos.<sup>74, 75, 76</sup>

## 17.1 Fortalezas y limitaciones

Se trata del primer ensayo clínico aleatorio realizado en nuestro país para evaluar la relación coste-efectividad del tratamiento con el antiangiogénico aflibercept y con el implante intravítreo de dexametasona en el manejo de pacientes con EMD *naïve*.

Dada la elevada prevalencia de DM y EMD en nuestro país, hoy en día el tratamiento del EMD con fármacos intravítreos supone un importante gasto para nuestro sistema sanitario, de ahí la gran importancia de analizar la relación coste-efectividad de las distintas alternativas terapéuticas empleadas. Utilizando los recursos de los que disponemos de la manera más coste-efectiva posible, tendremos capacidad de ofrecer tratamiento a un mayor número de pacientes con esta y otras patologías.

Una fortaleza a destacar en nuestro estudio es que se trata de un estudio prospectivo, de base poblacional, representativo de la población española y representativo del manejo estándar de los pacientes con RD.

Sin embargo, como sucede en la mayoría de los análisis, el presente estudio tiene debilidades inherentes. Una limitación del estudio es que se realizó desde la perspectiva

del segundo ojo o del ojo que ve mejor. En este marco, ambos tratamientos se aplicaron al ojo que tiene el mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes.<sup>77</sup> Si los tratamientos se aplican al ojo con peor visión, es posible que la AV general no mejore en muchos casos. Esta perspectiva del segundo ojo, sin embargo, es común en la práctica clínica. El EMD se desarrolla en el ojo contralateral en  $\geq 87\%$  de los pacientes con diabetes durante 5 años si están presentes  $\geq 4$  factores de riesgo.

Además, la pérdida de visión en el primer ojo puede ser secundaria a otras enfermedades distintas a la diabetes. Creemos que este enfoque no supone un sesgo para los resultados, porque en el peor de los casos se aplica tanto a aflibercept como a dexametasona.

Otra posible limitación podría ser el hecho de que se hayan utilizado datos obtenidos de otros artículos publicados en los que los pacientes estudiados podrían tener características basales diferentes a las de nuestros pacientes. Sin embargo, tras realizar un análisis comparativo de las principales características basales (edad media, mediana de edad, sexo, raza y nivel educativo) de la población de referencia frente a la población de estudio, no encontramos diferencias significativas para ninguna de las características mencionadas. En el estudio de Brown y cols.,<sup>42</sup> del que tomamos las utilidades, la edad media de los pacientes fue de 63 años con un rango de 28 a 87 años, y una mediana de edad de 64 años, frente a una edad media de 68,1 años en nuestro estudio con un rango de 32 a 90 años y una mediana de edad de 69 años. En el estudio de Brown et al. participaron pacientes de Canadá, Francia, Alemania, España y Reino Unido.<sup>42</sup> Las características demográficas y clínicas de la población encuestada fueron similares entre países y los caucásicos representaron del 97,7% al 100% del total de pacientes.

Dada la edad de la población estudiada, el sesgo de recuerdo puede haber conducido a una menor notificación de la utilización de los recursos médicos. Además, este estudio no incluyó pacientes que vivieran en residencias de ancianos. Como resultado, los costes derivados de la pérdida de AV pueden estar subestimados. Si se tuvieran en cuenta todos estos costes, la carga de la enfermedad aumentaría y el resultado sería aún más favorable para la dexametasona (es decir, una RCEI más bajo).

Los datos referentes a la utilidad fueron obtenidos a partir del estudio de Brown y cols., en el que se sugiere que el valor de utilidad asociado con la RD depende en gran medida del grado de pérdida visual relacionado con la enfermedad. Cuanto mayor es el grado de discapacidad visual en el mejor ojo de un grupo de pacientes, menor es la utilidad media. Con la AV disminuida a al menos 20/40 en un ojo, en asociación con la visión 20/20 a 20/25 en el mejor ojo, el paciente promedio en nuestro grupo de estudio estaba dispuesto a cambiar 1,5 de 10 años restantes a cambio de una perfecta visión bilateral. Sin embargo, cuando la visión se redujo a contar dedos o peor en el mejor ojo, el paciente promedio estaba dispuesto a cambiar 4,1 de cada 10 años restantes a cambio de una visión perfecta en cada ojo. El hecho de que los pacientes estuvieran dispuestos a intercambiar una cantidad sustancial de vida restante con grados más severos de pérdida visual demuestra la gran importancia de la visión funcional para la mayoría de las personas.

El tiempo de pérdida visual en sus pacientes (un año o menos en comparación con más de un año) tampoco pareció afectar los valores de utilidad. Teóricamente, es razonable pensar que uno podría adaptarse mejor a la pérdida visual con el tiempo; por lo tanto, podría no haber un efecto tan grande en los valores de utilidad con pérdida visual crónica en comparación con una pérdida visual más aguda. Sus datos, sin embargo, no pudieron confirmar esta hipótesis.

Cuando los valores de utilidad se miden en grandes grupos de pacientes, como en el presente estudio, permiten que las respuestas subjetivas se vuelvan más objetivas. Ciertamente, no es casualidad que los valores medios de utilidad disminuyeran en nuestro grupo de estudio a medida que disminuyeron las AV. Con la excepción del grupo 5, en el que había un número limitado de pacientes, los intervalos de confianza del 95% fueron relativamente estrechos en nuestro estudio. Esto sugiere confiabilidad y reproducibilidad para nuestros valores.

La mejora en un valor de utilidad después de un tratamiento puede usarse para estimar objetivamente el valor de ese tratamiento particular para mejorar la calidad de vida. Por lo tanto, con la medición de la utilidad, terapias médicas dispares podrían compararse objetivamente para mejorar su calidad de vida. Las utilidades proporcionan un denominador común que permite el cruce y la comparación entre varias terapias médicas no relacionadas. Lo más importante es que tienen en cuenta la percepción de los pacientes sobre su calidad de vida y el beneficio que reciben de las terapias médicas seleccionadas. Muchos autores, incluidos los autores de este artículo, creen que las percepciones de los pacientes sobre sus estados de enfermedad y el tratamiento de estos estados de enfermedad son clave para que los médicos establezcan terapias más efectivas en el futuro.<sup>77, 78, 79</sup>

Se han llevado a cabo numerosas medidas de calidad de vida específicas de órganos y sistemas en diversas especialidades médicas. El *VF-14*,<sup>80</sup> el *VFQ-25*,<sup>81</sup> y el *Medical Short comes Study Short Form-36* han recibido especial atención en oftalmología.<sup>82</sup> La última evaluación también se ha utilizado en otros campos médicos. Si bien estos estudios tienen en cuenta la capacidad de los pacientes para realizar actividades específicas, los resultados no son comparables entre las diferentes especialidades médicas. Además, no evalúan todos los aspectos de calidad de vida asociados con un estado de salud (enfermedad). Por ejemplo, no tienen en cuenta el apoyo familiar, muchos de los aspectos económicos de la enfermedad, gran parte del componente psicosocial de la enfermedad o todos los aspectos del trabajo específico de una persona y sus necesidades inherentes en relación con la salud.

Esencialmente, ven los árboles para apreciar el bosque. Sin embargo, los valores de utilidad, teóricamente, tienen en cuenta todos los aspectos que contribuyen a la calidad de vida del paciente y dan un perfil de una imagen más completa.<sup>83, 84, 85, 86, 87, 88, 89</sup> Los valores inherentes de las utilidades pueden apreciarse aún más cuando se describe la siguiente aplicabilidad. Cuando la mejora en un valor de utilidad conferido por una terapia de intervención médica se multiplica por la cantidad de años durante los cuales esa terapia tiene un efecto beneficioso, el resultado es la cantidad de años de vida ajustados por calidad.<sup>90, 91, 92, 93</sup> Valga el siguiente ejemplo, si un valor de utilidad con RD se incrementa de 0,6 a 0,8 después de la fotocoagulación con láser, hay una mejora de 0,2. En un paciente con una esperanza de vida de 30 años, el número de años de vida ajustados por calidad obtenidos de este tratamiento sería 6.

## 18. Conclusiones

1. Tanto el antiangiogénico intravítreo aflibercept como el dispositivo de liberación retardada de dexametasona son eficaces en el tratamiento del EMD.
2. En el tratamiento del EMD existen diferencias, en cuanto al coste-eficacia, entre la terapia intravítrea con el antiangiogénico aflibercept y el implante de liberación sostenida de dexametasona.
3. El implante de liberación sostenida de dexametasona intravítreo es más coste-efectivo que el antiangiogénico aflibercept en el tratamiento del EMD.
4. Tratar a los pacientes con EMD *naïve* con el implante de liberación sostenida de dexametasona en lugar del antiangiogénico aflibercept es 77.349 € más caro y proporciona 2,667 AVAC más en el horizonte de vida, resultando así una RCEI de 29.002 €/AVAC. Este valor está justo por debajo del umbral de 30.000€/AVAC recomendado en España.<sup>53</sup>
5. El horizonte temporal, el método de extrapolación elegido y el número de inyecciones de aflibercept son las variables con mayor impacto en los resultados de rentabilidad.

## **19. Presupuesto**

Los autores declaran que no han contado con fuentes de financiación.

Dado que el estudio se realizó en el ámbito de la actividad asistencial y práctica habitual del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, no se requirió financiación.

## **20. Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## 21. Bibliografía

1. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017;5(12):e1221-e1234.
2. Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early onset type 2 diabetes. Losing the relative protection of youth. *Diabetes Care* 2003;26: 2999-3005.
3. Aiello LP. Diabetic retinopathy and other ocular findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014;37: 5-7.
4. Zhang X, Zhao J, Zhao T, et al. Effects of intensive glycemic control in ocular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Endocrine* 2015;49(1): 78-89.
5. DCCT/EDIC Research Group. Effect of intensive Diabetes Therapy on the progression of Diabetic Retinopathy in patients with Type 1 Diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 2015;64(2): 631-642.
6. Gubitosi-Klug RA, Sun W, Cleary PA et al. Effects of Prior Intensive Insulin Therapy and Risk Factors on Patient-Reported Visual Function Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Cohort. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(2):137-45.
7. Lachin JM, Genuth S, Cleary P, et al. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000;342: 381-389.
8. Gobierno de Aragón. Departamento de Sanidad. Protocolo de uso de fármacos anti-VEGF y dexametasona intravítrea en edema macular diabético. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Unidad de coordinación autonómica de uso racional del medicamento y productos sanitarios de Aragón. Grupo de trabajo de Oftalmología. 2018.
9. Protocolo de uso de fármacos Anti-VEGF y Dexametasona intravítrea en Edema Macular Diabético. En: Farmasalud. Unidad de Coordinación Autonómica Uso Racional Medicamento y productos sanitarios de Aragón. Grupo de trabajo Oftalmología. 2018.
10. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. En: Guías de Práctica Clínica. Sociedad Española de Retina y Vítreo. 2019. Disponible en [https://serv.es/wp-content/pdf/guias/Guia\\_SERV\\_03\\_terceraRevision.pdf](https://serv.es/wp-content/pdf/guias/Guia_SERV_03_terceraRevision.pdf). Acceso 20 Sep 2019.
11. Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(6): 636-643.

12. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology* 2014;121: 209-219.
13. Lafuente M, Ortín L, Argente M, et al. Three year outcomes in a randomized single-blind controlled trial of intravitreal ranibizumab and oral supplementation with docosahexaenoic acid and antioxidants for diabetic macular edema. *Retina* 2018;0: 1–8.
14. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-Year Outcomes of the Da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2012;119: 1658-1665.
15. Olmos LC, Sayed MS, Moraczewski AL, et al. Long-term outcomes of neovascular glaucoma treated with and without intravitreal bevacizumab. *Eye* 2016;30(3): 463-472.
16. Kim YG, Hong S, Lee CS, et al. Level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor and surgical results of ahmed glaucoma valve implantation in patients with neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2009;18: 443-447.
17. Roh JH, Sohn HJ, Lee DY, et al. Comparison of posterior capsular opacification between a combined procedure and a sequential procedure of pars plana vitrectomy and cataract surgery. *Ophthalmologica* 2010;224: 42-46.
18. García-Layana A, S.Figueroa M, Arias L, et al. Clinical decisión-making when treating diabetic macular edema patients with dexamethasone intravitreal implants. *Ophthalmologica* 2018;240(2): 61-72.
19. Igllicki M, Zur D, Busch C, et al. Progression of diabetic retinopathy severity after treatment with dexamethasone implant: a 24 month cohort study the ‘DRProDEX Study’. *Acta Diabetologica* 2018;55(6): 541–547.
20. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011;31: 915-923.
21. Bailey C, Chakravarthy U, Lotery A, et al. Real- world experience with 0.2 mug/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN) in the United Kingdom. *Eye* 2017;31: 1707–1715.
22. Fusi-Rubiano W, Mukherjee C, Lane M, et al. Treating diabetic macular oedema (DMO): real world UK clinical outcomes for the 0.19mg fluocinolone acetonide intravitreal implant (Iluvien) at 2 years. *BMC Ophthalmol* 2018;18: 62.
23. Schmit-Eilenberger VK. A novel intravitreal fluocinolone acetonide implant (Iluvien) in the treatment of patients with chronic diabetic macular edema that is insufficiently responsive to other medical treatment options: a case series. *Clin Ophthalmol* 2015;9: 801–811.

24. Ch'ng SW, Brent AJ, Empeslidis T, et al. Real- world cost savings demonstrated by switching patients with refractory diabetic macular edema to intravitreal fluocinolone acetonide (Iluvien): a retrospective cost analysis study. *Ophthalmol Ther* 2018;7(1): 75-82.
25. Parrish RK, Campochiaro PA, Pearson PA, et al. Characterization of intraocular pressure increases and management strategies following treatment with fluocinolone acetonide intravitreal implants in the FAME trials. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47: 426–435.
26. Yang Y, Bailey C, Holz FG, et al. Long term outcomes of phakic patients with diabetic macular oedema treated with intravitreal fluocinolone acetonide (FAc) implants. *Eye* 2015;29: 1173–1180.
27. Pessoa B, Coelho J, Correia N, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant 190 mug (ILUVIEN(R)) in vitrectomized versus non vitrectomized eyes for the treatment of chronic diabetic macular edema. *Ophthalmic Res* 2018;59: 68–75.
28. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, et al. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2022;238: 157-172.
29. Meireles A, Goldsmith C, El-Ghrably I, et al. Efficacy of 0.2 mug/day fluocinolone acetonide implant (ILUVIEN) in eyes with diabetic macular edema and prior vitrectomy. *Eye* 2017;31: 684–690.
30. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017;5(12):e1221-e1234.
31. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, et al. Effect of intensive Diabetes Therapy on the progression of Diabetic Retinopathy in patients with Type 1 Diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 2015;64(2): 631-642.
32. Lachin JM, Genuth S, Cleary P, et al. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med.* 2000;342: 381-389.
33. Anderzen, J, Samuelsson U, Gudbjornsdottir S, et al. Teenagers with metabolic control already have a higher risk of microvascular complications as young adults. *J Diabetes Complications* 2016;30(3): 533-536.
34. Patel RD, Messner LV, Teitelbaum B, et al. Characterization of ischemic index using ultra- widefield fluorescein angiography in patients with focal and diffuse recalcitrant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2013;155: 1038-1044.

35. Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, et al. Diabetic Macular Edema: What Is Focal and What Is Diffuse?. *Am J Ophthalmol* 2008;146: 649 – 655.
36. Roh JH, Sohn HJ, Lee DY, et al. Comparison of posterior capsular opacification between a combined procedure and a sequential procedure of pars plana vitrectomy and cataract surgery. *Ophthalmologica* 2010;224: 42-46.
37. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. “Guías de Práctica Clínica de la SERV”. Disponible en [www.serv.es](http://www.serv.es)
38. Campochiaro PA, Wykoff CC, Shapiro H, et al. Neutralization of Vascular Endothelial Growth Factor Slows Progression of Retinal Nonperfusion in Patients with Diabetic Macular Edema *Ophthalmology* 2014;121: 1783-1789.
39. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicentre phase II study. *Diabetes care* 2010;33: 2399-2405.
40. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema; RESTORE study group. *Ophthalmology* 2011;118: 615-625.
41. Douvali M, Chatziralli IP, Theodossiadis PG, et al. Effect of macular ischemia on intravitreal ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2014; 232(3): 136-143.
42. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2010;117: 1064- 1077.
43. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. RIDE and RISE Research Group. Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013; 120(10): 2013-2022.
44. Campochiaro PA, Wykoff CC, Shapiro H, et al. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(9): 1783-1789.
45. Peng YJ. Impact of metabolic control on macular thickness in diabetic macular oedema. *Diab Vasc Dis Res.* 2018;15(2): 165-168.
46. Patel RD, Messner LV, Teitelbaum B, et al. Characterization of ischemic index using ultra-widefield fluorescein angiography in patients with focal and diffuse recalcitrant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2013;155: 1038-1044.

47. Davis MD, Bressler SB, Aiello LP, et al. Browning and associates. Comparison of Time-Domain OCT and Fundus Photographic Assessments of Retinal Thickening in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49: 1745–1752.
48. Prunte C. Efficacy and safety of ranibizumab in two treat-and-extend versus pro-re nata regimes in patients with visual impairment due to diabetic macular edema: 24-month results of RETAIN study *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;236.
49. Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, et al. The Effects of Macular Ischemia on Visual Acuity in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54: 2353–2360.
50. Arend O, Wolf S, Harris A, et al. The relationship of macular microcirculation to visual acuity in diabetic patients. *Arch Ophthalmol* 1995;113: 610-614.
51. Boyer DS, Yoon YH2, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121: 1904-1914.
52. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(11): 2247-2254.
53. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-Year Outcomes of the Da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2012;119: 1658-1665.
54. Roh JH, Sohn HJ, Lee DY, et al. Comparison of posterior capsular opacification between a combined procedure and a sequential procedure of pars plana vitrectomy and cataract surgery. *Ophthalmologica* 2010;224: 42-46.
55. He Y, Ren XJ, Hu BJ, et al. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1): 121.
56. Rahimy E, Shahlaee A, Khan MA, et al. Conversion to aflibercept after prior anti-VEGF therapy for persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2016;164: 118–127.
57. Khan Z, Kuriakose RK, Khan M, et al. Efficacy of the intravitreal sustained-release dexamethasone implant for diabetic macular edema refractory to anti-vascular endothelial growth factor therapy: meta-analysis and clinical implications. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017;48(2): 160–166.
58. Busch C, Zur D, Fraser-Bell S, et al. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti- VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetologica* 2018;55(8): 789-796.

59. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández- Bonet M. Dexamethasone implants in patients with naïve or refractory diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2015;233: 176–185.
60. Guigou S, Hajjar C, Parrat E, et al. Multicenter Ozurdex® assessment for diabetic macular edema: MOZART study (in French). *J Fr Ophtalmol* 2014;37: 480–485.
61. Guigou S, Pommier S, Meyer F, et al. Efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2015;233: 169–175.
62. Akin I, Melki L. Longitudinal study of sustained- release dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2016;235: 187–188.
63. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marin B, Fernández- Bonet M. Dexamethasone implants in patients with naive or refractory diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2015;233: 176–185.
64. Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: the Reldex study. *Retina* 2017;37: 753–760.
65. Iglicki M, Busch C, Zur D et al. Dexametasone implant for naïve Diabetic Macular Edema compared with refractory eyes. The International Retina Group Real-life 24 month multicenter study. *Retina* 2018;0: 1-8.
66. Giovannini A, Parravano M, Ricci F, et al. Management of diabetic macular edema with intravitreal dexamethasone implants: Expert recommendations using a Delphi based approach. *Eur J Ophthalmol.* 2019;29(1): 82-91.
67. Rezar-Dreindl S, Eibenberger K, Buehl W, et al. Role of additional dexamethasone for the management of persistent or recurrent neovascular age-related macular degeneration under ranibizumab treatment. *Retina* 2017;37(5): 962–970.
68. Valverde-Megias A, Cifuentes-Canorea P, Ruiz-Medrano J. Systemic Effects of Repeated Intraocular Dexamethasone Intravitreal Implant in Diabetic Patients: A Retrospective Study. *Diabetes Ther* 2017;8(5): 1087- 1096.
69. Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255: 463–473.
70. Russo A, Avitabile T, Uva M, et al. Radiation macular edema after Ru-106 plaque brachytherapy for choroidal melanoma resolved by an intravitreal dexamethasone 0.7-mg implant. *Case Rep Ophthalmol.* 2012;3(1): 71–76.

71. Zur D, Igllicki M, Busch C, et al. OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Ophthalmology* 2018;125(2): 267-275.
72. Hwang HS, Chae JB, Kim JY, et al. Association Between Hyperreflective Dots on Spectral- Domain Optical Coherence Tomography in Macular Edema and Response to Treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(13): 5960-5967.
73. Al-khersan H, Hariprasad SM and Chhablani J. Early response to intravitreal dexamethasone implant therapy in diabetic macular edema may predict visual outcome. *American Journal of Ophthalmology* 2017;184: 121-128.
74. Ahn SJ, Ahn J, Park S, et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;29(55): 567-573.
75. Chin HS, Park TS, Moon YS, et al. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina* 2005;25: 556-560.
76. Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, et al. Effect of vitrectomy on aqueous VEGF concentration and pharmacokinetics of bevacizumab in macaque monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53: 5877-5880.
77. García-Layana A, S.Figueroa M, Arias L, et al. Clinical decision-making when treating diabetic macular edema patients with dexamethasone intravitreal implants. *Ophthalmologica* 2018;240(2): 61-72.
78. Kassirer JP. Adding insult to injury: usurping patients' prerogatives. *N Engl J Med* 1983;308: 898 –901.
79. Angell M. Patients' preferences in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1984;310: 1385–1387.
80. Kassirer JP. Incorporating patients' preferences into medical decisions. *N Engl J Med* 1994;330: 1895–1986.
81. Steinberg EP, Tielsch JM, Schein OD, et al. The VF-14: an index of functional impairment in patients with cataract. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 630–638.
82. Mangione CM, Berry S, Spritzer K, et al. Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons. *Arch Ophthalmol* 1998;116: 227–233.
83. Wilson MR, Coleman AL, Yu F, et al. Functional status and well-being in patients with glaucoma as measured by the Medical Outcomes Study Short Form-36 questionnaire. *Ophthalmology* 1998;105: 2112-2116.

84. Redelmeier DA, Detsky AS. A clinician's guide to utility measurement. *Med Decis Making* 1995;22: 271–280.
85. Froberg DG, Kane RL. Methodology for measuring healthstate preferences, II: scaling methods. *J Clin Epidemiol* 1989;42: 459-471.
86. Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal: a review. *J Health Econ* 1986;5: 1–30.
87. Torrance GW. Utility approach to measuring health-related quality of life. *J Chronic Dis* 1987;40: 593-600.
88. Mehrez A, Gafni A. Quality adjusted life years, utility theory, and healthy-year equivalents. *Med Decis Making* 1989;9: 142–149.
89. Ferris FL, Kassoff A, Bresnick G, et al. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982;94: 91-96.
90. Wakker P, Stiggelbout A. Explaining distortions in utility elicitation through the rank-dependent model for risky choices. *Med Decis Making* 1995;15: 180-186.
91. Weinstein MC, Stasson WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977;296: 716-721.
92. Torrance GW, Feeny D. Utilities and quality-adjusted life years. *Int J Technology Assess Health Care* 1989;2: 559-575.
93. Brown MM, Brown GC, Sharma S, et al. Evidence based medicine, utilities and quality of life. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999;10(3): 221-226.

## 22. Anexos

### ANEXO I: ESCALA VFQ-25

(versión española validada: <http://www.elsevier.es/es-revista-archivos-sociedad-espanola-oftalmologia-296-avance-resumen-adaptacion-cultural-validacion-al-castellano-S0365669118301801> )

#### SECCIÓN A: FUNCIONAMIENTO VISUAL

Si usa lentes o lentes de contacto, por favor responda a todas las preguntas como si los llevara puestos, con uno o los dos ojos abiertos, como vea mejor.

1. Actualmente, diría usted que su vista (usando espejuelos o lentes de contacto, si los usa) es:

\_Excelente.....1

\_Buena.....2

\_Regular.....3

\_Mala.....4

\_Muy Mala.....5

\_Completa ceguera...6

2. ¿Qué tan seguido se preocupa acerca de su vista? Diría usted que:

\_ Nunca.....1

\_Una pequeña parte del tiempo...2

\_Parte del tiempo.....3

\_La mayor parte del tiempo.....4

\_ Todo el tiempo.....5

3. ¿Cuánto dolor o malestar diría usted que ha sentido en los ojos o alrededor de los ojos (por ejemplo, ardor, picazón, o dolor)?

\_Nada.....1

\_Un poco.....2

\_Moderado.....3

Severo.....4

Muy severo.....5

#### DIFICULTAD CON LAS ACTIVIDADES

Las siguientes preguntas son acerca de cuanta dificultad tiene, si acaso tiene alguna, para hacer ciertas actividades. Si usa lentes o lentes de contacto, por favor responda a las preguntas como si los llevara puestos.

4. ¿Cuánta dificultad tiene usted para leer la letra regular de los periódicos? Diría usted que tiene:

Ninguna dificultad.....1

Un poco de dificultad.....2

Moderada dificultad .....3

Extrema dificultad .....4

Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5

Dejó de hacerlo por otras razones o no está interesado en hacer esto.....6

5. ¿Cuánta dificultad tiene para hacer trabajos o pasatiempos que requieren que usted vea bien de cerca como cocinar, coser, arreglar cosas o usar herramientas? Diría usted que:

Ninguna dificultad .....1

Un poco de dificultad .....2

Moderada dificultad .....3

Extrema dificultad .....4

Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5

Dejó de hacerlo por otras razones o no está interesado en hacer esto.....6

6. A causa de su vista, ¿cuanta dificultad tiene usted para encontrar algo que está en un estante/repisa lleno/a de cosas? Diría usted que tiene:

Ninguna dificultad .....1

Un poco de dificultad .....2

Moderada dificultad .....3

Extrema dificultad .....4

\_ Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5

\_ Dejó de hacerlo por otras razones o no está interesado en hacer esto.....6

7. A causa de su vista, ¿cuánta dificultad tiene usted para leer los nombres de las calles o los nombres de las tiendas? Diría usted que tiene:

\_ Ninguna dificultad .....1

\_ Un poco de dificultad.....2

\_ Moderada dificultad.....3

\_ Extrema dificultad.....4

\_ Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5

\_ Dejó de hacerlo por otras razones o no está interesado en hacer esto.....6

8. A causa de su vista, ¿cuánta dificultad tiene usted para bajar escalones, escaleras, o el borde de la acera/banqueta cuando hay poca luz o es de noche? Diría usted que tiene:

\_ Ninguna dificultad.....1

\_ Un poco de dificultad.....2

\_ Moderada dificultad.....3

\_ Extrema dificultad.....4

\_ Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5

\_ Dejó de hacerlo por otras razones o no está interesado en hacer esto.....6

9. A causa de su vista, ¿cuánta dificultad tiene usted para notar objetos a los lados cuando va caminando? Diría usted que tiene:

\_ Ninguna dificultad .....1

\_ Un poco de dificultad.....2

\_ Moderada dificultad.....3

\_ Extrema dificultad.....4

\_ Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5

\_ Dejó de hacerlo por otras razones o no está interesado en hacer esto.....6

10. A causa de su vista, ¿cuánta dificultad tiene usted para ver cómo reacciona la gente cuando usted dice algo? Diría usted que tiene:

- Ninguna dificultad .....1
- Un poco de dificultad .....2
- Moderada dificultad.....3
- Extrema dificultad.....4
- Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5
- Dejó de hacerlo por otras razones o no está interesado en hacer esto.....6

11. A causa de su vista, ¿cuánta dificultad tiene usted para escoger y coordinar su propia ropa? Diría usted que tiene:

- Ninguna dificultad .....1
- Un poco de dificultad .....2
- Moderada dificultad.....3
- Extrema dificultad.....4
- Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5
- Dejó de hacerlo por otras razones o no está interesado en hacer esto.....6

12. A causa de su vista, ¿cuánta dificultad tiene usted para visitar a la gente en su casa, en fiestas o restaurantes? Diría Ud. que tiene:

- Ninguna dificultad .....1
- Un poco de dificultad.....2
- Moderada dificultad.....3
- Extrema dificultad.....4
- Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5
- Dejó de hacerlo por otras razones o no está interesado en hacer esto.....6

13. A causa de su vista, ¿cuánta dificultad tiene usted para salir al cine, al teatro o a ver eventos deportivos? Diría usted que tiene:

- Ninguna dificultad .....1

- Un poco de dificultad .....2
  - Moderada dificultad .....3
  - Extrema dificultad.....4
  - Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5
  - Dejó de hacerlo por otras razones o no está interesado en hacer esto.....6
14. Ahora me gustaría hablarle sobre manejar un carro. ¿Maneja usted un carro en la actualidad, al menos de vez en cuando?
- SI .....1 =>Si la respuesta es esta, ir a la pregunta A14c
  - NO.....2
- 14a. ¿Es porque nunca ha manejado un carro o porque ha dejado de hacerlo?
- Nunca ha manejado.....1
- =>En este caso ir a la A15
- Dejó de hacerlo.....2
- 14b. Si dejó de manejar: ¿Fue principalmente a causa de su vista, por otras razones, o por su vista y otras razones?  
(Marque solo una de estas opciones):
- Principalmente por la vista .....1
  - Principalmente por otras razones.....2
  - Por las dos causas, la vista y otras razones....3
- 14c. Si actualmente maneja: ¿Cuanta dificultad tiene usted para manejar durante el día por lugares conocidos?
- Ninguna dificultad.....1
  - Un poco de dificultad.....2
  - Moderada dificultad.....3
  - Extrema dificultad.....4
- 14d. ¿Cuánta dificultad tiene usted para manejar de noche?
- Ninguna dificultad .....1
  - Un poco de dificultad .....2

- Moderada dificultad .....3
- Extrema dificultad .....4
- Dejé de hacerlo a causa de su vista.....5
- Dejé de hacerlo por otras razones o no está interesado en hacer esto.....6

**RESPUESTAS A PROBLEMAS DE LA VISTA**

15. ¿Qué tan seguido ha realizado usted menos trabajo del que le hubiera gustado hacer a causa de su vista?

- Todo el tiempo.....1
- La mayor parte del tiempo.....2
- Parte del tiempo.....3
- Una pequeña parte del tiempo.....4
- Nunca.....5

16. ¿Qué tan seguido está limitado/a por su vista en cuanto al tiempo que puede trabajar o hacer otras cosas por su vista?

- Todo el tiempo.....1
- La mayor parte del tiempo.....2
- Parte del tiempo.....3
- Una pequeña parte del tiempo.....4
- Nunca.....5

17. ¿Qué tan seguido no puede hacer lo que quisiera a causa del dolor o malestar en los ojos o alrededor de los ojos; por ejemplo, ardor, picazón o dolor?

- Todo el tiempo.....1
- La mayor parte del tiempo.....2
- Parte del tiempo.....3
- Una pequeña parte del tiempo.....4
- Nunca.....5

18. Me quedo en casa la mayor parte del tiempo a causa de mi vista. Diría usted que es:

- Definitivamente cierto.....1
- Mayormente cierto.....2
- No está seguro/a.....3
- Mayormente falso.....4
- Definitivamente falso.....5

19. Me siento frustrado/a gran parte del tiempo a causa de mi vista. Diría usted que es:

- Definitivamente cierto.....1
- Mayormente cierto.....2
- No está seguro/a .....3
- Mayormente falso.....4
- Definitivamente falso.....5

20. Tengo mucho menos control sobre lo que hago a causa de mi vista. Diría usted que es:

- Definitivamente cierto.....1
- Mayormente cierto.....2
- No está seguro/a.....3
- Mayormente falso.....4
- Definitivamente falso.....5

21. A causa de mi vista, tengo que depender demasiado en lo que otra gente me dice. Diría usted que es:

- Definitivamente cierto.....1
- Mayormente cierto.....2
- No está seguro/a.....3
- Mayormente falso.....4
- Definitivamente falso.....5

22. Necesito mucha ayuda de otras personas a causa de mi vista. Diría usted que es:

- Definitivamente cierto.....1
- Mayormente cierto.....2
- No está seguro/a.....3
- Mayormente falso.....4
- Definitivamente falso.....5

23. Me preocupa que voy a hacer cosas que me van a causar vergüenza a mí mismo o a otros a causa de mi vista. Diría usted que es:

- Definitivamente cierto.....1
- Mayormente cierto.....2
- No está seguro/a.....3
- Mayormente falso.....4
- Definitivamente falso.....5

## ANEXO II: PROTOCOLO CEMA JUNIO 2018



**PROTOCOLO DE USO DE DEXAMETASONA INTRAVÍTREA Y FÁRMACOS ANTI-VEGF EN EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIÓN VENOSA.**

**PROTOCOLO DE USO DE FÁRMACOS ANTI-VEGF Y DEXAMETASONA INTRAVÍTREA EN EDEMA MACULAR DIABÉTICO.**

Fecha de la última revisión: junio 2018.  
Disponible en Farmasalud