

Deteccción de
complicaciones
de la diabetes.
Retinopatía diabética.
Evaluación económica
de la oftalmoscopia
por exploración con láser
campo ultra-amplio.

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias.

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prácticas del Sistema Nacional de Salud



Instituto Aragonés de
Ciencias de la Salud

Detección de
complicaciones
de la diabetes.
Retinopatía diabética.
Evaluación económica
de la oftalmoscopia
por exploración con láser
campo ultra-amplio.

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias.

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

IACS Instituto Aragonés de
Ciencias de la Salud

Detección de complicaciones de la diabetes. Retinopatía diabética. Evaluación económica de la oftalmoscopia por exploración con láser campo ultra-amplio / Juan Ignacio Martín Sánchez, Celia Muñoz Fernández y María P. Blas Díez. – Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), 2019

120 p. ; 24 cm. – (Informes, estudios e investigación) (Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. IACS)

NIPO: 731-19-054-1. ISBN: 978-84-09-13791-6.

1. Retinopatía diabética 2. Diabetes

I. Martín Sánchez, Juan Ignacio II. España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social III. Aragón. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

Edición: 2019

Edita: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

NIPO: 731-19-054-1

ISBN: 978-84-09-13791-6

Maquetación: ARPIrelieve, S. A.

DOI: https://doi.org/10.46994/ets_02

Este informe se realiza por el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 13 de abril de 2016 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 17 de junio de 2016).

Todos los profesionales que han participado en este proyecto de evaluación han completado el formulario de declaración de intereses. Tras la aplicación del procedimiento de gestión de los conflictos de interés de la Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS se declara que: ningún profesional fue excluido del proceso en base a la información declarada.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Para citar este informe.

Martín Sánchez JI, Muñoz Fernández C, Blas Díez MP. Detección de complicaciones de la diabetes. Retinopatía diabética. Evaluación económica de la oftalmoscopia por exploración con láser campo ultra-amplio. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2019. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: IACS

Índice

Índice de Figuras	9
Índice de Tablas	11
Autoría	13
Declaración de Interés	14
Resumen	15
Summary	19
Abreviaturas	23
Introducción	25
Objetivos	31
Preguntas de investigación	31
Metodología	33
Búsqueda bibliográfica	33
Criterios de selección de estudios	33
Extracción de datos y evaluación de la calidad de los estudios	35
Evaluación económica	35
Análisis de impacto presupuestario	44
Análisis de sensibilidad	45
Resultados	49
Inicio del cribado y periodicidad del mismo	49
Evaluación económica	57
Discusión	73

Conclusiones	79
Anexos	81
Anexo 1. Estrategias de búsqueda	81
Anexo 2. Tablas de síntesis de la evidencia de estudios sobre DM e inicio del cribado de la RD	86
Anexo 3. Tablas de síntesis de la evidencia de estudios sobre DM y periodicidad del cribado de la RD	90
Anexo 4. Tablas de síntesis de la evidencia de estudios sobre fiabilidad diagnóstica de dispositivos UWF y RNM (frente a 7F-ETDRS)	100
Anexo 5. Tabla de estudios excluidos para las preguntas de inicio y periodicidad del cribado	104
Anexo 6. Tabla de estudios de fiabilidad diagnóstica mediante técnica de campo ultra amplio excluidos y razón de su exclusión	106
Anexo 7. Contribución de los autores	107
Bibliografía	109

Índice de figuras

Figura A. Flujo de organización asistencial en las dos opciones posibles.....	36
Figura B. Representación gráfica del modelo de evaluación económica para el cribado de RD.....	39
Figura C. Diagrama de flujo para el inicio y periodicidad del cribado	49
Figura D. Diagrama de flujo para la fiabilidad diagnóstica de RNM y dispositivos UWF	58
Figura E. Representación gráfica del modelo de evaluación económica para el cribado de RD con RNM.....	63
Figura F. Representación gráfica del modelo de evaluación económica para el cribado de RD con dispositivos UWF	64
Figura G. Representación gráfica del análisis de sensibilidad (diagrama de tornado) para las diferentes variables seleccionadas.....	70

Índice de tablas

Tabla 1.	Escala Internacional de Gravedad de la Retinopatía Diabética	27
Tabla 2.	Escala Internacional de Gravedad del Edema Macular	28
Tabla 3.	Planes de diabetes y cribado de RD en España.....	29
Tabla 4.	Tabla 2x2 con las expresiones bayesianas de distribución de pacientes.....	37
Tabla 5.	Coste por paciente cribado para las dos alternativas	42
Tabla 6.	Coste anual equivalente de un dispositivo de RNM.....	43
Tabla 7.	Coste anual equivalente de un dispositivo de UWF	43
Tabla 8.	Variables y valores utilizados en el análisis de sensibilidad univariante.....	47
Tabla 9.	Inicio del cribado de RD propuesto por los estudios seleccionados	51
Tabla 10.	Niveles de riesgo. Resultados tras primer/segundo cribado	53
Tabla 11.	Estados evolutivos de la RD en personas con DM1-ETDRS....	55
Tabla 12.	Periodicidad del cribado de RD propuesto por los estudios seleccionados	57
Tabla 13.	Resumen de parámetros de fiabilidad diagnóstica introducidos en el modelo	61
Tabla 14.	Exactitud diagnóstica para la identificación de ausencia y gravedad de RD	65
Tabla 15.	Análisis coste-efectividad de las alternativas para la detección de RD	65
Tabla 16.	Distribución de pacientes clasificados con las dos alternativas (por cada 100.000 pacientes cribados).....	66
Tabla 17.	Estimación de la población diana para el cribado de RD en el SNS (pacientes 40+ años)	67

Tabla 18. Análisis de impacto presupuestario. Entorno 1 (€ del año corriente).....	67
Tabla 19. Análisis de sensibilidad de la razón coste-efectividad incremental (ICER) del cribado de RD con dispositivos RNM vs. UWF en Oftalmología.....	69
Tabla 20. Análisis de sensibilidad del impacto presupuestario. Entorno 2 (€ del año corriente).....	71

Autoría

Autores:

Juan Ignacio Martín Sánchez; Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Celia Muñoz Fernández; Economista de la Salud. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

María Pilar Blas Diez, Documentalista. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Revisión Externa

Jesús Magdalena Belio, Médico Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria en Centro de Salud Campo de Belchite. Zaragoza.

José Carlos Pérez Villarroya, Médico Especialista en Medicina Interna y Medicina de Familia y Comunitaria en Centro de Salud Delicias Sur. Zaragoza.

Coordinación del proyecto

Coordinación científica: Juan Ignacio Martín Sánchez

Gestión administrativa: María Esther García Pomar

Edición y difusión: Sofía Julián Ullate, María Pilar Blas Diez

Declaración de interés

Los siguientes Autores han declarado ausencia de intereses:

María Pilar Blas Díez, Juan Ignacio Martín Sánchez, Celia Muñoz Fernández.

Los siguientes revisores externos han declarado ausencia de intereses:

Jesús Magdalena Belio, José Carlos Pérez Villarroja

Resumen

Introducción

La diabetes mellitus (DM) se asocia a un incremento de la morbilidad y mortalidad. En España se estima una prevalencia entre un 6% y 12% en la población con edades comprendidas entre los 30 y 65 años. Una de las complicaciones de la DM es la retinopatía diabética (RD), que se caracteriza por un conjunto de lesiones que interrumpen el riego sanguíneo a la retina y que induce la formación de nuevos vasos sanguíneos y edema macular. Esto se traduce en hemorragias en el vítreo y desprendimientos de retina con la consiguiente pérdida de visión. Las estimaciones de ceguera en población diabética se sitúan entre un 1,9% y 11,2% de los casos.

Habitualmente, en los programas de cribado, se obtienen dos imágenes (de 45°) por retina. Una centrada en fovea y otra en disco óptico, lo que representa un 30% de la superficie de la retina. En la actualidad se están comercializando dispositivos de campo ultra-amplio que, con una única imagen, ofrecen hasta 200° del fondo de la retina, equivalente a un 82% de su superficie.

La RD reúne las características para el establecimiento de un programa de cribado, con la consiguiente reducción del riesgo de pérdida de visión en el paciente diabético. Por ello, se ve necesario reevaluar y optimizar si es posible, el momento de inicio ideal del cribado de RD y su periodicidad, así como valorar la posible incorporación de tecnologías en el proceso de detección de lesiones de retina incipientes en personas con DM.

Objetivos

Evaluar el momento adecuado de inicio del diagnóstico precoz de la RD y su periodicidad.

Analizar el coste-efectividad de programas de cribado de la RD a diferentes intervalos de tiempo.

Hacer una evaluación económica para detección precoz de RD por captura de imágenes retinianas con tecnología láser de exploración de campo ultra amplio (UWF) en comparación con la práctica habitual (RNM).

Material y métodos

Se consultan bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas como Cochrane Library y Centre for Reviews and Dissemination (CRD) y bases de datos generales como ISI Web of Knowledge, Medline y Embase, así como páginas web de registros de ensayos clínicos como Clinical Trials, Current Controlled Trials International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (ISRCTN) e International Clinical Trials (WHO). Se aplican criterios de exclusión e inclusión para la selección de estudios y los datos relevantes de los estudios son extraídos de manera uniforme a partir de la herramienta de Fichas de Lectura Crítica (FLC 2.0).

Se realiza un análisis económico para examinar la viabilidad de una renovación de los retinógrafos no midriáticos o sustitución por equipos de captura de imágenes con tecnología láser de campo ultra-amplio. Dado que en el Sistema Nacional de Salud (SNS) existen distintas estrategias de cribado de la RD que implican modelos organizativos, circuitos asistenciales diversos y distintos perfiles profesionales para la toma e interpretación de imágenes, la evaluación económica se ha realizado tomando un modelo concreto.

Se ha simulado el recorrido del paciente en las dos estrategias posibles a adoptar para el cribado de RD en un área sanitaria: a) continuar con la fotografía digital de 45° con cámara no midriática renovando los RNM actuales; o b) instalar retinógrafos UWF sustituyendo a los RNM actuales. Cada estrategia de cribado puede tener resultados de ausencia o presencia de RD en diferentes niveles de gravedad (RDNP leve, RDNP moderada, RDNP grave y STDR, este último nivel incluye RDP y EM). La probabilidad de que el paciente sea identificado correctamente para cada hallazgo se rige por la combinación de las prevalencias de los distintos estadios de la RD y los parámetros de fiabilidad diagnóstica (SE y SP). La perspectiva adoptada fue la del SNS, teniendo en cuenta sólo los costes sanitarios directos.

El software utilizado para la construcción del modelo fue Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Redmond, Washington, Estados Unidos).

Se ha calculado el coste por paciente con el uso de la prueba de cribado, y un análisis del impacto presupuestario (AIP) a 4 años para el volumen de pacientes susceptibles de cribado en todo el SNS.

Para el análisis de sensibilidad se han tenido en cuenta los costes de inversión en equipos, de personal y de formación, número de habitantes por sector sanitario y valores de fiabilidad diagnóstica. Se realizó, adicionalmente, un análisis de sensibilidad del impacto presupuestario, proponiéndose un esquema escalonado de renovación de tecnología (sustituyendo RNM por UWF) de un 25% al año, hasta llegar a la renovación total de dispositivos.

Resultados

Para el análisis del inicio y periodicidad del cribado de la RD se obtuvieron 965 artículos, de los que se recuperaron 82 para su lectura a texto completo, de los que se seleccionaron 14 estudios.

Las personas a las que se diagnostique de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), es recomendable que inicien el cribado de RD a la mayor brevedad posible y siempre antes de los 2 años tras el diagnóstico. Para las personas a las que se diagnostique de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), se recomienda que el inicio del cribado para RD sea a los dos años tras el diagnóstico.

La periodicidad del cribado se propone cada dos años, en general. Los estudios que han estratificado a las personas con DM, por riesgo de desarrollar RD, en general proponen periodicidades de 3 y 6 meses para personas con riesgo elevado y de hasta 4 o 5 años para personas con DM de riesgo bajo.

Se identificaron un total de 252 trabajos sobre fiabilidad diagnóstica de equipos de campo ultra-amplio, de los cuales, tras cribar por título y resumen, se recuperaron 11 para su lectura a texto completo y se seleccionaron 4.

Los resultados de la simulación del árbol de decisión muestran una exactitud diagnóstica global del 88,5% (IC95%: 88,3% a 88,7%) con los RNM y del 97,9% (IC95%: 97,8% a 98,0%) con los UWF. Según clasificación por gravedad, la exactitud diagnóstica fue de 88,4% vs. 98,4% para la detección de ausencia de RD; 85,5% vs. 94,1% para la detección de RDNP leve; 93,3% vs. 94,7% para RDNP moderada; 99,6% vs. 96,7% para RDNP grave y 98,9% vs. 96,9% para STDR. Se obtiene, asimismo, un ratio coste-efectividad incremental (ICER) global para el uso de UWF frente a RNM de 55,11 €/caso correctamente cribado.

En términos de impacto presupuestario, para todo el SNS, la renovación de todos los dispositivos por tecnología UWF en Atención Primaria supondría una inversión adicional de 1.602.871€ en el año 2016, reduciéndose hasta 1.432.408€ adicionales en el año 2020.

Mediante el análisis de sensibilidad se detecta que ninguna de las variables analizadas modifica las conclusiones iniciales (ninguna alternativa pasa a ser dominada por la otra), siendo el número de habitantes por área sanitaria, el coste de los dispositivos UWF y la sensibilidad de los dispositivos RNM para detectar ausencia de RD, las más influyentes sobre el ICER. La tasa de renovación de la tecnología del 25% anual reduce el impacto presupuestario y lo reparte entre los cuatro años de implantación, el primer

año se ahorrarían 1.202.154€ con respecto al escenario de sustitución completa, igualándose el coste presupuestario al finalizar el periodo.

Conclusiones

En personas con nuevo diagnóstico de DM1, el primer episodio de cribado de la RD, puede iniciarse entre los 2 y 5 años tras el diagnóstico de la enfermedad. La decisión puede adoptarse teniendo en cuenta la edad de la persona en el momento del diagnóstico y la coexistencia de factores de riesgo que puedan acelerar la evolución hacia una RD que requiera tratamiento, como puede ser un mal control de la glucemia.

En personas con nuevo diagnóstico de DM2, el primer episodio de cribado de la RD puede iniciarse en el momento del diagnóstico o antes de los primeros 2 años tras el diagnóstico.

En personas con DM1 o DM2, la periodicidad de los episodios de cribado puede extenderse, de manera general a dos años. Atendiendo a la situación de cada persona, en personas con riesgo alto de desarrollar RD, la periodicidad entre episodios de cribado puede ser inferior a los dos años y si se trata de personas con riesgo bajo, la periodicidad entre episodios de cribado puede extenderse a los 4 o 5 años.

La incorporación al programa de cribado de RD en el SNS de la tecnología UWF supondría un coste algo superior a 55€ por paciente correctamente clasificado, respecto al uso de los RNM. En sectores sanitarios con un número de habitantes reducido (50.000 habitantes) y manteniendo constantes el resto de variables, el coste podría ascender hasta los 227,42 € por paciente correctamente clasificado.

Los UWF tienen la capacidad de descartar la presencia de RD en personas con diabetes en todos los estadios de gravedad de la RD, sólo superado por el RNM en pacientes con STDR. Sin embargo, no constituirían una tecnología de elección para formar parte de un programa de cribado cuyo objetivo sea la identificación de personas diabéticas con RD.

Summary

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is associated with an increase in morbidity and mortality. In Spain, prevalence is estimated between 6% and 12% in the population aged between 30 and 65 years old. One of the complications of DM is diabetic retinopathy (DR), which is characterised by a set of lesions that interrupt the blood supply to the retina and that induce the formation of new blood vessels and macular edema. This results in vitreous haemorrhages and retinal detachments with the consequent loss of vision. Estimates of blindness in the diabetic population are between 1.9% and 11.2% of cases.

Usually, in the screening programs, two images (45°) are obtained by retina. One focused on the fovea and the other on the optical disc, representing 30% of the surface of the retina. Currently, ultra-wide field devices are being marketed which, with a single image, offer up to 200° of the fundus of the retina, equivalent to 82% of its surface.

The DR gathers the characteristics for the establishment of a screening program, with the consequent reduction of the risk of vision loss in the diabetic patient. Therefore, it is necessary to reanalyse and optimise, if possible, the ideal start time of DR screening and its periodicity, as well as to assess the possible incorporation of technologies in the process of detecting incipient retinal lesions in people with DM.

Objectives

To evaluate the appropriate moment of beginning of the early diagnosis of RD and its periodicity.

Analyse the cost effectiveness of DR screening programs at different time intervals.

To make an economic evaluation of the early detection of DR by capture of retinal images with ultra-wide field scanning laser technology compared to the usual practice.

Material and methods

Specialised databases in systematic reviews are consulted such as Cochrane Library and Centre for Reviews and Dissemination (CRD) and general databases such as ISI Web of Knowledge, Medline, Embase and Lilacs, as well as web pages of clinical trials registers: Clinical Trials, Current Controlled Trials International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (ISRCTN) e International Clinical Trials (WHO). Exclusion and inclusion criteria are applied for the selection of studies and the relevant data of the studies are extracted uniformly from the Critical Reading File tool (FLC 2.0).

An economic analysis is performed to examine the viability of a non-mydríatic retinograph (NMR) renewal or substitution by ultra-wide field laser image capture equipment. Given that in the National Health System (NHS) there are different DR screening strategies that involve organisational models, different healthcare circuits and professional profiles for taking and interpretation of images, the economic evaluation has been made taking a specific model.

The patient's circuit has been simulated for the two possible strategies to adopt for DR screening in a healthcare area: a) continue using 45° digital photography with a non-mydríatic camera, renewing the current NMR; or b) install UWF retinographs replacing the current NMR. Each screening strategy can have results of absence or presence of RD in different levels of severity (mild NPDR, moderate NPDR, severe NPDR and STDR, this last level includes PDR and ME). The probability that the patient is correctly identified has drawn on the combination of prevalence in the different stages of DR and the diagnostic accuracy parameters (SE and SP). The perspective adopted was the NHS, taking into account only direct health costs.

Excel 2010 (Microsoft, Redmond, Washington, United States of America) has been used for the construction of the economic model.

Cost per patient has been calculated for every screening strategy, and a 4-year budget impact analysis for NHS has been derived.

For the sensitivity analysis, costs of investment in equipment, staff and training, number of inhabitants per health sector and diagnostic reliability values have been taken into account. In addition, a budgetary impact sensitivity analysis was carried out, proposing a staggered technology renewal scheme (replacing NMR with UWF) of 25% per year, up to the total renewal of devices.

Results

For the analysis of the initiation and periodicity of the DR screening, 965 articles were obtained, of which 82 were retrieved for full-text reading, of which 14 studies were selected.

For patients with diabetes mellitus type 2 (DM2) it is recommended the initiation of screening of DR as soon as possible and always before 2 years after diagnosis. For people with type 1 diabetes mellitus (DM1) it is suggested that the initiation of screening be at two years after diagnosis.

The periodicity of the screening is proposed every two years, in general. The studies that have stratified people with DM, due to the risk of developing DR, generally propose 3 and 6 month periodicities for people with high risk and up to 4 or 5 years for people with low risk DM.

A total of 252 papers on the diagnostic accuracy of ultra-wide field devices were identified, of which, after screening by title and abstract, 11 were retrieved for full-text reading and 4 were selected.

Decision tree simulation shows an overall accuracy of 88.5% (CI95%: 88.3% a 88.7%) with the NMR vs. 97.9% (IC95%: 97.8% a 98.0%) with UWF systems. According to severity levels, the effectiveness was 88.4% vs. 98.4% for the detection of DR absence; 85.5% vs. 94.1% for the detection of mild NPDR; 93.3% vs. 94.7% for the detection of moderate NPDR; 99.6% vs. 96.7% in severe NPDR and 98.9% vs. 96.9% for STDR. Overall incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for the use of UWF vs. NMR was 55.11 €/ correctly screened case.

In terms of budgetary impact, for the whole NHS, the renewal of all devices by UWF technology in Primary Care would mean an additional investment of €1,602,871 in 2016, reducing to an additional €1,432,408 in 2020.

Results from sensitivity analysis indicate that none of the variables analysed modifies the initial conclusions (no alternative is dominated by the other). Number of inhabitants per healthcare area, costs of the UWF devices and the sensitivity of NMR to detect absence of DR are the most influential variables in the ICER. The technology renewal rate of 25% per year reduces the budgetary impact and distributes it over the four years of implementation; the first year would save € 1,202,154 compared to the complete equipment replacement scenario, reaching the same budgetary cost at the end of the period.

Conclusions

In people with a new diagnosis of DM1, the first episode of DR screening can begin between 2 and 5 years after the diagnosis of the disease. The decision can be made taking into account the age of the person at the time of diagnosis and the coexistence of risk factors that can accelerate the evolution towards DR that requires treatment, such as poor glycaemic control.

In people with a new diagnosis of DM2, the first episode of DR screening can be started at the time of diagnosis or before the first 2 years after diagnosis.

In people with DM1 or DM2, the periodicity of the episodes of screening can be extended, generally to two years. Considering the situation of each person, in people with high risk of developing DR, the periodicity between episodes of screening can be less than two years and if it is a question of people with low risk, the periodicity between episodes of screening can be extended to 4 or 5 years.

The incorporation of the UWF technology into the DR screening program in the NHS supposes a cost slightly higher than €55 per patient correctly classified, with respect to the use of the NMR. In the health sectors with a reduced number of inhabitants (50,000 inhabitants) and keeping the remaining variables constant, the cost could rise to €227.42 per patient correctly classified.

UWF technology has the capability to rule out the presence of DR in people with diabetes in all the stages of severity of the DR, only surpassed by the NMR in patients with STDR. However, UWF is not the technology of choice to be part of a detection program whose objective is the identification of diabetic people with DR.

Abreviaturas

AE	Atención Especializada
AIP	Análisis del Impacto presupuestario
AP	Atención Primaria
AS:	Análisis de Sensibilidad
CAE	Coste Anual Equivalente
DE	Desviación Estándar
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
EA	Especialista de Área
EM	Edema Macular
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FN	Falsos negativos
FP	Falsos positivos
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio – Ratio Coste-Efectividad Incremental
MAP	Médico de Atención Primaria
MD	Maculopatía Diabética
OMS	Organización Mundial de la Salud
PIB	Producto Interior Bruto
Pr	Prevalencia
QALY	Quality-Adjusted Life Year - Años de vida ajustados por calidad
RD	Retinopatía Diabética

RDNP	Retinopatía Diabética No Proliferativa
RDP	Retinopatía Diabética Proliferativa
RIQ	Rango Intercuartílico
RNM	Retinografía/Retinógrafo Digital No Midriático
SE	Sensibilidad
SNS	Sistema Nacional de Salud
SP	Especificidad
STDR	Sight-Threatening Diabetic Retinopathy – RD que amenaza la vista
UWF	Ultra Wide Field – Campo ultra amplio
VN	Verdadero Negativo
VP	Verdadero Positivo
VP-	Valor Predictivo Negativo
VP+	Valor Predictivo Positivo
VPM	Variabilidad en la Práctica Médica
7F-ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Fotografía de 7 campos a 30° estereoscópica 35 mm a color (patrón oro para la detección de RD)

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una condición definida por los niveles de hiperglucemia que conlleva un aumento del riesgo de complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatías) y de complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedades cerebrovasculares o ictus y enfermedad vascular periférica). A lo anterior, se asocia un incremento en la morbilidad y una disminución en la expectativa de vida¹.

La prevalencia en España de la DM se sitúa en torno a un 6,5% para la población de entre 30 y 65 años, oscilando en diferentes estudios entre el 6% y el 12%. Con respecto a la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la población española, oscila entre 8,1 y 10,8 nuevos casos por 1000 habitantes-año en los estudios realizados. Para la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) la prevalencia se sitúa entre 0,2 y 0,3% representando entre un 10% y un 15% del total de personas con DM. La incidencia anual por 100.000 habitantes oscila entre 9,5 y 16 en menores de 14 años y en 9,9 entre los 15 y 29 años².

La razón principal por la que la diabetes supone una amenaza para el órgano de la visión, la constituyen las lesiones que tienen lugar en la retina, conocidas como retinopatía diabética (RD). La RD se caracteriza por un conjunto de lesiones (hemorragia, exudados de albúmina, edema y alteraciones a nivel de los vasos sanguíneos); todos los cuales se pueden atribuir a la interrupción del riego sanguíneo a la retina. Estos cambios retinianos comienzan en la periferia de la retina y evolucionan hacia dos tipos de lesión: retinopatía diabética proliferativa (RDP) y maculopatía diabética (MD) o edema macular (EM). En la RDP, se forman nuevos vasos sanguíneos en un intento de sustituir los vasos sanguíneos que se encuentran obstruidos en la periferia del ojo. Estructuralmente estos nuevos vasos son anómalos, causando hemorragias en el cuerpo vítreo o incluso desprendimiento de retina, produciendo una pérdida global de la visión³. En la MD, los cambios se extienden, por acúmulo de líquido intravascular en el espacio extravascular, hacia la parte central de la retina afectando la mácula/fóvea y produciendo una pérdida central de la visión⁴. Gran parte de los estudios analizados definen como RD de Alto Riesgo- RDAR (“*sight-threatening diabetic retinopathy- STDR*” o “*visual-threatening diabetic retinopathy-VTR*”) a la presencia de RDNP de grado moderado o más grave y/o EM⁵.

En España, en población diabética, la prevalencia de ceguera se sitúa entre el 1,9% y 11,2%⁶.

La identificación de los casos incipientes puede modificar la progresión de esta complicación.

La RD reúne todas las características exigidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para establecer programas de cribado: es un problema de salud pública importante, hay procedimientos diagnósticos y técnicas de cribado adecuadas que pueden identificarla, y existen tratamientos efectivos².

En el caso de la RD, el cribado se constituye como un programa para la reducción del riesgo de pérdida de la visión en pacientes diabéticos, y no simplemente como un programa de cribado para la identificación de nuevos casos incidentes².

De acuerdo con estas condiciones, reevaluar y optimizar la detección precoz de la RD puede tener un impacto relevante. En principio, según el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido, una prueba de cribado para RD debe tener una sensibilidad de al menos 80% y una especificidad del 95%, con una tasa de fallo técnico menor al 5%⁷. Se considera que los patrones oro para determinar la exactitud de las pruebas de cribado son, la fotografía fundoscópica en color de 7 campos a 30° (7F-ETDRS), la angiografía con fluoresceína y el examen clínico con lámpara de hendidura⁸.

Preguntadas en Gales (Reino Unido) las personas con DM sobre un programa de cribado de la RD en qué aspectos y orden de prioridad darían a los mismos, respondieron por orden de prioridad: 1. Capacidad de la prueba para detectar otras alteraciones, 2. Modalidad para explicar resultados (verbalmente por un profesional sanitario y no por carta), 3. Frecuencia del cribado, 4. Tiempo de desplazamiento (por orden de prioridad) y 5. Tiempo transcurrido hasta recibir resultados (no significativo)⁹.

Para la detección de la RD se puede utilizar la oftalmoscopia indirecta, oftalmoscopia directa y las técnicas de fotografía de fondo de ojo (retinografía) con o sin midriasis pupilar inducida farmacológicamente⁵. Habitualmente, en los programas de cribado, se obtienen dos imágenes por retina con un ángulo de 45°. Una centrada en la fovea y la otra en el disco óptico, con una sensibilidad y especificidad (SE y SP) del 80,2% y 92,9% respectivamente para la detección de RD derivable comparado con la lámpara de hendidura¹⁰.

Se sabe que un porcentaje de lesiones fundoscópicas quedan fuera de los 30-45° que ofrecen las cámaras convencionales. Con ellas, puede obtenerse información de 90° de la retina posterior, lo que representa aproximadamente un 30% de la superficie de la retina. Por otra parte, se están

comercializando otros dispositivos de campo ultra-amplio (UWF, por sus siglas en inglés), con los que se pueden obtener, mediante una única imagen, hasta 200° del fondo de la retina, lo que representa aproximadamente un 82% de su superficie. Ello permite la evaluación simultánea del polo posterior de la retina y su periferia, con una única imagen, pudiendo hasta un 10% de las mismas, ser clasificadas con un grado de retinopatía más grave. A pesar de todo, la presencia de estas lesiones periféricas y su progresión no han sido evaluadas, sin que se sepa, por tanto, el incremento de riesgo de progresión de la RD en el paciente al que no se le detectan con una retinografía convencional^{10,11}. Al igual que los dispositivos de retinografía actuales, estos sistemas de UWF tampoco requieren midriasis previa a la prueba de fondo de ojo y presentan limitaciones en pacientes con cataratas u opacidades corneales.

La literatura científica informa que, evolucionada la RD a un nivel de RD proliferativa, el riesgo de pérdida de visión es 29 veces más alto que en población no diabética². Ver Tabla 1 y Tabla 2 de gravedad de la RD y EM¹².

Tabla 1. Escala Internacional de Gravedad de la Retinopatía Diabética¹²

Nivel de gravedad	Hallazgos oftalmoscópicos (en midriasis)
Sin RD aparente	Sin anomalías
RDNP leve	Sólo microaneurismas
RDNP moderada	Más que microaneurismas pero menos que RDNP grave
RDNP grave	Sin signos de RDP, con alguno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Más de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes. - Rosarios venosos en 2 o más cuadrantes. - Anomalías microvasculares intrarretinianas importantes en 1 o más cuadrantes
RDP	Uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Neovascularización - Hemorragia vítrea o prerretiniana

RD: Retinopatía diabética; RDNP: RD No Proliferativa; RDP: RD proliferativa.

Tabla 2. Escala Internacional de Gravedad del Edema Macular¹²

Nivel de gravedad	Hallazgos oftalmoscópicos (en midriasis)
EM aparentemente ausente	Sin engrosamiento retiniano ni exudados duros en polo posterior
EM aparentemente presente	Engrosamiento retiniano o exudados duros en polo posterior
EM leve	Algún grado de engrosamiento o exudados duros en polo posterior, pero lejos del centro de la mácula
EM moderado	Engrosamiento retiniano o exudados duros cercanos a la mácula pero que no afectan al centro
EM grave	Engrosamiento retiniano o exudados duros que afectan al centro de la mácula

EM: Edema Macular.

Por otro lado, los costes relacionados con la RD son, en general, elevados y suelen estar relacionados con la prevalencia de diabetes y de la organización del sistema sanitario. En muchos países desarrollados, los costes asociados a la diabetes en sentido amplio (incluyendo complicaciones) pueden llegar a superar el 11% del presupuesto sanitario. La RD contribuye enormemente a estas cifras: En Estados Unidos, el coste directo anual por RD se estimó en unos 490 millones de dólares en 2004. En Suecia, los costes sanitarios anuales por paciente de la RD, RDP y EM son de unos \$94, \$334 y \$281 (\$2004) respectivamente¹³. En España, el coste medio anual para el cribado de cualquier grado de RD en torno a los 482€, de 1.528€ para la RD que amenaza la vista (STDR) y de 1.827€ para el EM (costes promedio en Euros, entre los años 2007 y 2014)¹⁴.

Además de los costes para el sistema sanitario, los costes indirectos relacionados con la pérdida de la actividad laboral o la discapacidad ocasionada por problemas de visión en la población diabética, hacen especialmente importante el desarrollo de programas de cribado.

En el SNS están disponibles distintas estrategias de cribado de la RD. Existe variabilidad en cuanto a la organización de los programas, el circuito asistencial que siguen, dispositivos y personal que realiza la toma de las imágenes retinianas, así como su lectura. En diversos documentos y programas de atención a la diabetes se describen algunos de estos programas/iniciativas con sus características (Tabla 3).

Tabla 3. Planes de diabetes y cribado de RD en España

Comunidad autónoma	Tipo de programa	Descripción de la tecnología usada para el cribado	Ref.
Andalucía	Poblacional	Retinógrafo con cámara no midriática (Topcon, TRC-50 EX o TRC NW-200). 45°, 3 campos: central, nasal y temporal superior (si midriasis, con fenilefrina y tropicamida al 1%). Toma de imagen por enfermería y lectura por MAP/ endocrinólogo.	15-19
Aragón	Poblacional	Retinógrafo con cámara no midriática (Carl Zeiss, Visucam Pro NM). 45°, 2 campos: disco óptico y mácula. Toma de imagen por técnico y lectura por MAP.	20-22
Asturias	Poblacional	Retinógrafo con cámara no midriática (Topcon TRC NW300). 45°.	23
Balears, Illes	n.d.	n.d.	
Canarias	Poblacional	Retinógrafo con cámara no midriática (Topcon). 45°, 1 campo: central. Toma de imagen por enfermería y auxiliares de enfermería y lectura por MAP.	24,25
Castilla y León	n.d.	n.d.	
Castilla-La Mancha	n.d.	Retinógrafo con cámara no midriática.	26
Cataluña	1) Oportunista 2) Poblacional 3) Piloto	1) Retinógrafo con cámara no midriática. 1 campo: imagen centrada entre papila y mácula. 2) Retinógrafo con cámara no midriática (Topcon TRC-NW6/S/SF). 3 campos: central, nasal y temporal. Tomada por auxiliar e interpretada por MAP 3) n.d.	27
Comunitat Valenciana	Oportunista	Retinógrafo con cámara no midriática (Topcon TRC-NW 100). 45°, 3 campos: mácula, retina nasal y papila, retina temporal superior e inferior. Tomada por enfermería e interpretada por MAP.	25, 28-30
Extremadura	Poblacional	Retinógrafo con cámara no midriática. Toma por enfermería y lectura por Oftalmología.	31
Galicia	Poblacional	Retinógrafo con cámara no midriática 45°, 3 campos: central (centrado en la mácula), nasal (centrado en nervio óptico) y temporal. Tomada por enfermería e interpretada por MAP.	25

Tabla 3. Planes de diabetes y cribado de RD en España (cont.)

Comunidad autónoma	Tipo de programa	Descripción de la tecnología usada para el cribado	Ref.
Madrid, Comunidad de	Poblacional (piloto)	Retinógrafo con cámara no midriática (Topcon TRC-NW 200). 45°, 2 campos: mácula y papila. Toma de imagen por enfermería y lectura por oftalmólogos de referencia	32
Murcia, Región de	n.d.	n.d.	
Navarra	Oportunista	Retinógrafo con cámara no midriática. 5 campos: Retinografía directa (o central) a 45° y Retinografías periféricas (izquierda, superior, derecha, inferior) a 30°. Tomadas por enfermería e interpretadas por MAP.	25,33
La Rioja	Oportunista	Retinografía con midriasis. Primera exploración: DM1 a mayores de 10 años a partir de los cinco años de evolución; DM2 en el momento del diagnóstico. Exploraciones posteriores: Prueba anual a pacientes DM1 y DM2 con mal control metabólico o > 10 años de evolución; Prueba bianual a pacientes DM2 sin signos de RD, con buen control metabólico y corta duración de la DM (<10 años).	34
País Vasco	n.d.	Retinógrafo con cámara no midriática (Topcon TRCNW200).	35

n.d.: no disponible.

En los últimos años han aparecido publicaciones científicas sobre estos aspectos relacionados con la reevaluación de la tecnología de cribado, el momento óptimo para iniciar el cribado y la periodicidad del seguimiento a estos pacientes^{36,37}, e incluso con propuestas de modelos económicos que se deberían analizar y trasladar a decisores y clínicos³⁸⁻⁴⁰.

La adopción de nuevas tecnologías y su financiación pública genera la necesidad de guiar una asignación de recursos, contemplando el efecto sobre la salud de incorporar una tecnología innovadora y, por otro lado, su coste. La evaluación económica proporciona algunas de las herramientas que nos permiten examinar este balance, recorriendo el camino de la eficacia a la eficiencia²⁴.

Objetivos

- Revisar las nuevas pruebas científicas publicadas para reevaluar:
 - el momento adecuado de inicio del diagnóstico precoz de la RD.
 - la periodicidad de las revisiones en pacientes diabéticos sin RD.
- Identificar estudios que traten de determinar, según la estimación del riesgo de desarrollar RD, el coste-efectividad de programas de cribado de la RD a diferentes intervalos de tiempo.
- Evaluar la fiabilidad diagnóstica y el coste-efectividad de la detección precoz de RD por captura de imágenes retinianas con tecnología láser de exploración de campo ultra-amplio en comparación con la práctica habitual.

Preguntas de investigación

- ¿Cuándo se debe proponer la realización de la primera retinografía en un paciente con DM?
- Ante un resultado previo negativo de RD, ¿con qué periodicidad se deben realizar las retinografías sucesivas?
- ¿Cuál es la fiabilidad diagnóstica y el coste-efectividad de la tecnología de campo ultra-amplio en comparación con la práctica habitual?

Metodología

Búsqueda bibliográfica

Se realizan búsquedas bibliográficas a partir de las fechas de las búsquedas del informe previo del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud², hasta la actualidad. La búsqueda sobre estudios de fiabilidad diagnóstica de equipos de campo ultra-amplio se ha acotado desde el año 2005 hasta la actualidad. Se actualizan los sistemas de alerta para que, en caso de que aparezcan nuevas publicaciones y hasta que se tenga el primer borrador del informe, se puedan incorporar las nuevas pruebas publicadas. Las bases de datos consultadas son:

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y evaluaciones económicas: Cochrane Library y CRD (Centre for Reviews and Dissemination) que incluye: HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) y NHS EED (Economic Evaluation Database del National Health Service).

Bases de datos generales: ISI Web of knowledge, IME, Medline y Embase.

Otras fuentes consultadas: Páginas web de registros de ensayos clínicos, como Clinical Trials, Current Controlled Trials, International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (ISRCTN) e International Clinical Trials (WHO).

El lenguaje de las estrategias de búsqueda es específico para cada base de datos, combinando descriptores y términos libres (anexo 1)

Tras eliminar duplicados, se revisan por título y resumen los estudios encontrados y se seleccionan los primeros estudios para su lectura a texto completo. A partir de éstos se seleccionan aquellos que cumplen los criterios de inclusión (anexos 2, 3 y 4) y se listan aquellos que son excluidos y los motivos que lo justifican (anexos 5 y 6).

Criterios de selección de los estudios

La selección de artículos se realizó de acuerdo con unos criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

Diseño de los estudios. Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes con o sin grupo control en los que se registre el momento del diagnóstico de la diabetes y la aparición de lesiones por RD en retina, estudios transversales y evaluaciones económicas.

Características de las pacientes. Personas de cualquier edad, con diagnóstico de diabetes mellitus.

Dispositivos: Estudios de cribado o diagnóstico de RD que utilicen prueba de retinografía no midriática vs. 7F-ETDRS; retinografía no midriática vs. dispositivos de captura no midriática de campo ultra-amplio -UWF vs. 7F-ETDRS.

Medida de resultados: diferencia de casos de RD identificados entre momentos de inicio del cribado, así como de la periodicidad de las visitas posteriores. Medidas de fiabilidad diagnóstica (SE, SP, VP+; VP-).

Tiempo de seguimiento: seguimiento de la persona diabética de 1 año o más.

Idioma: Castellano, inglés, francés, italiano y portugués.

Límites temporales: Para la evaluación económica de dispositivos, desde el año 2005.

Unidad de estudio: Estudios realizados exclusivamente en humanos.

Sistemas de alerta: Creados para la identificación de estudios publicados fuera del periodo de búsqueda.

Criterios de exclusión

Diseño de los estudios: estudios de un sólo caso, revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, comentarios y comunicaciones a congresos.

Características del dispositivo: dispositivos o técnicas de cribado diferentes a las que se analizan en este trabajo o estudios que realizan cribado para otras condiciones oculares distintas de la RD.

Características de los pacientes: personas con DM diagnosticada a las que se haya diagnosticado de manera confirmatoria la presencia de RD.

Extracción de datos y evaluación de la calidad de los estudios

Los datos relevantes de los estudios incluidos son extraídos de manera uniforme e incluidos en tablas de evidencia, a partir de la herramienta desarrollada por Osteba⁴¹, así como la calidad de dichos estudios.

Evaluación económica

Se realizó un análisis de evaluación económica para examinar la viabilidad de una posible renovación de retinógrafos no midriáticos (RNM) sustituyéndolos por equipos de captura de imágenes con tecnología láser de campo ultra-amplio (UWF) para la detección de RD en pacientes con DM2^a.

En el SNS existen distintas estrategias de cribado de la RD. Existe variabilidad en cuanto a la organización de los programas, el circuito asistencial que siguen, dispositivos y personal que realiza la toma de las imágenes retinianas, así como su lectura. Debido a esto, se ha escogido un modelo articulado desde Atención Primaria para realizar el análisis. Este modelo se compone de una red telemática entre sectores sanitarios y hospitales de referencia, en la que se ha supuesto que existe un dispositivo en cada sector sanitario, en todo el SNS. Se realizan fotografías de fondo de ojo a pacientes diagnosticados con DM sin diagnóstico previo de RD, se toman dos fotografías (o tres) de 45° en cada ojo (una centrada en la papila óptica y otra en el área macular). Las fotos tomadas con los RNM en AP se envían junto a los datos administrativos y clínicos al servidor central donde se almacena en formato DICOM. El primer circuito de lectura de las retinografías lo conforman los MAP, que emiten un volante a AE con dos posibles resultados: Si las imágenes no son patológicas se registran para futuros controles; si las retinografías son patológicas o dudosas, las envían a un servidor central en la Intranet clínica del segundo centro de lectura (Servicio de Oftalmología del hospital de referencia del sector)²¹.

Se han tenido en cuenta las cuestiones organizativas de llevar a cabo este modelo de programa de cribado de RD en pacientes de DM2, como la categoría profesional del personal que trabaja con el dispositivo y la necesi-

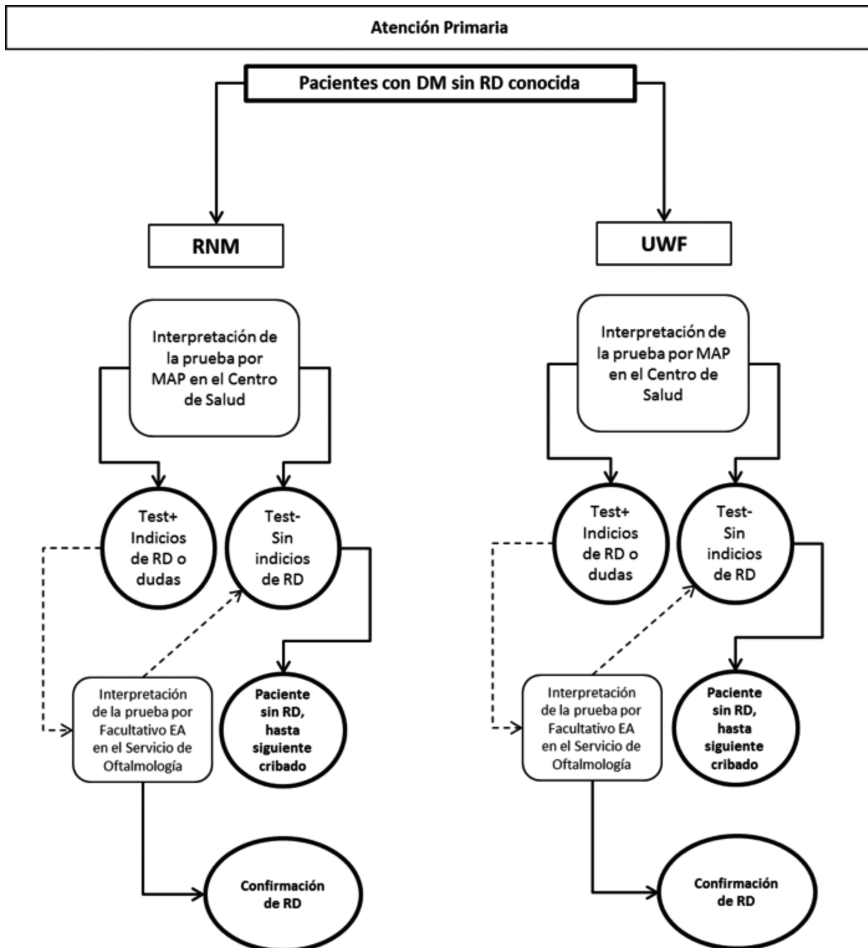
a. Se asume durante todo el análisis que se habla de pacientes con DM2, ya que los pacientes con DM1 seguirían otro circuito asistencial.

dad de formación. La combinación de estos factores puede suponer dos escenarios:

- a) Escenario 1. Renovación los RNM en el ámbito de AP. En este caso los profesionales continuarán con su actividad habitual, a lo que se incluirá la adquisición de nuevos dispositivos.
- b) Escenario 2. Sustitución de los RNM por dispositivos UWF, en cuyo caso los profesionales que toman y leen las imágenes necesitarán formación teórico-práctica para poder operar con esta nueva tecnología.

La Figura A muestra de forma esquemática el flujo de organización asistencial en las dos opciones.

Figura A. Flujo de organización asistencial en las dos opciones posibles



Teniendo en cuenta estas alternativas, se planteó un modelo de decisión para determinar la estrategia más eficiente a desarrollar en el programa de detección precoz de la RD.

Estructura del modelo

Tomando como referencia el circuito asistencial del cribado para la RD en Atención Primaria descrito anteriormente, se diseñó un modelo de evaluación económica en forma de un árbol de decisión para un área sanitaria.

Se modeliza, por tanto, el recorrido del paciente en las dos estrategias posibles a adoptar para el cribado de RD en un área sanitaria: a) Continuar con la fotografía digital de 45° con cámara no midriática renovando los RNM actuales; o b) instalar retinógrafos UWF sustituyendo a los RNM actuales. Cada estrategia de cribado puede tener resultados de ausencia o presencia de RD en diferentes niveles de gravedad (RDNP leve, RDNP moderada, RDNP grave y STDR, este último nivel incluye RDP y EM). La probabilidad de que el paciente sea identificado correctamente para cada hallazgo se rige por expresiones bayesianas que combinan las prevalencias de los distintos estadios de la RD y los parámetros de fiabilidad diagnóstica (SE y SP), es decir, distribuyendo al total de pacientes para cada nivel de gravedad en una tabla 2x2, tal y como se muestra en la Tabla 4⁴².

Tabla 4. Tabla 2x2 con las expresiones bayesianas de distribución de pacientes

	Existencia de RD	No existencia de RD
Test +	$SE * Pr$	$(1-SP) * (1- Pr)$
Test -	$(1-SE) * Pr$	$SP * (1- Pr)$

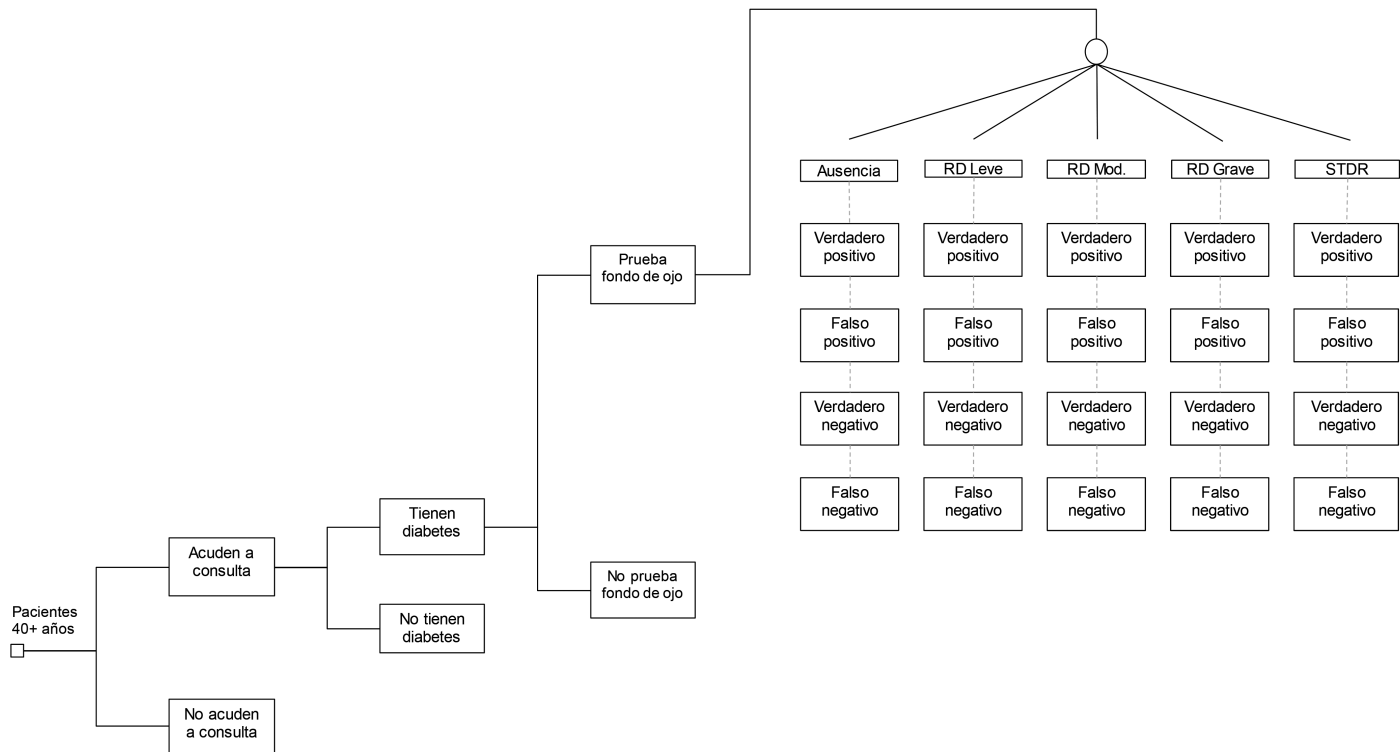
SE: sensibilidad; SP: especificidad; Pr: Prevalencia.

La perspectiva adoptada fue la del SNS, teniendo en cuenta sólo los costes sanitarios directos, todas las unidades monetarias se actualizaron a euros de 2016 de acuerdo con el IPC⁴³. El tiempo del análisis coste-efectividad contempla solamente el momento del cribado, es decir, no se incluye la interpretación de pruebas dudosas o diagnóstico confirmatorio de RD por parte del servicio de Oftalmología, así como la posible evolución de los pacientes en la enfermedad desde el momento del cribado. Debido a que el horizonte temporal no es mayor que un año, no se precisa de tasa de descuento para costes y resultados.

Se pobló el modelo con los parámetros de SE, SP y costes derivados de la tecnología utilizada, personal sanitario y formación para el uso de los nuevos aparatos.

El software utilizado para la construcción del modelo fue Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Redmond, Washington, Estados Unidos). El modelo se presenta de forma esquemática en la Figura B.

Figura B. Representación gráfica del modelo de evaluación económica para el cribado de RD



Se calculó el coste-efectividad teniendo en cuenta la diferencia en coste por paciente de cada prueba de cribado (uso de los dispositivos RNM y UWF) y tomando como efectividad el número de casos correctamente identificados (VP+VN). La medida de coste-efectividad, por tanto, fue coste por caso correctamente identificado ($\text{€}/\text{VP}+\text{VN}$) de una estrategia frente a la otra.

El modelo fue poblado utilizando datos de múltiples fuentes: Encuesta Europea de Salud para España 2014⁴⁴, Atlas de Variaciones de la Práctica Médica en el Sistema Nacional de Salud⁴⁵, Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS)¹⁸ y literatura científica publicada. Se realizaron búsquedas en PubMed/MEDLINE para completar las variables necesarias.

Estimación de parámetros

En primer lugar, los parámetros fueron clasificados en grupos: volumen de pacientes, probabilidades (prevalencia de RD, fiabilidad diagnóstica de cada modalidad de cribado), uso de recursos y costes (costes directos sanitarios: costes asociados a cada estrategia de cribado –personal, cuestiones organizativas, etc.).

Volumen de pacientes

De acuerdo con lo establecido en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad (LGS-1986), en su artículo 56.6, se asumió una población de 200.000 habitantes por área sanitaria⁴⁶. El número de pacientes susceptibles de ser cribados en cada área se estimó mediante un análisis de los microdatos de la Encuesta Europea de Salud para España 2014{, 2015 #198}⁴⁴, se obtuvo que un 81,62% de las personas mayores de 40 años, habían tenido al menos una consulta médica en un año. Posteriormente se emplearon los valores medios de cada área sanitaria para las cinco CCAA disponibles en el Atlas VPM para la Monitorización de los cuidados en diabetes (Aragón, País Vasco, Valencia, Canarias y Navarra) obteniéndose que, de todos los pacientes mayores de 40 años atendidos durante el año de estudio^b, un 13,31% (DE=4,19) eran diabéticos; de ellos el 34,72% (DE=27,34) tenían realizada la prueba de fondo de ojo durante los 3 años previos al análisis, por lo que se asumió que, en un año, se realizaba la prueba de fondo de ojo al 11,57% de los pacientes diabéticos⁴⁵.

b. El Atlas VPM para la Monitorización de los cuidados en diabetes contiene datos de Aragón, País Vasco, Valencia, Canarias y Navarra. El año de estudio fue 2016, excepto en el caso de País Vasco que fue 2015.

De esta manera se estimó que, para un área sanitaria hipotética de 200.000 habitantes, 2.514 personas serían cribadas anualmente.

Prevalencia de la RD

Se obtuvieron parámetros de un estudio retrospectivo para hallar la prevalencia de RD en pacientes con DM2 entre 30 y 90 años cribados mediante fotografías retinianas realizado en Cataluña. En este trabajo se clasifica a los pacientes entre diferentes niveles de gravedad de la RD de acuerdo con el estado registrado en la historia clínica. Los datos de prevalencia introducidos en el modelo fueron: 12,20% para la prevalencia global de RD, donde el 7,5% tenía retinopatía no proliferativa de grado leve, 3,3% grado moderado y 0,86% grave. El resto de niveles de gravedad (RDP y EM) se agruparon en una única categoría de retinopatía diabética con peligro para la vista (STRD), siendo un 0,54%⁴⁷.

Fiabilidad diagnóstica de los distintos dispositivos de cribado

Se identificaron estudios que permitieron poblar, para cada situación clínica en la que puede verse inmerso el paciente con diabetes, el modelo de análisis. RDNP leve, moderada, grave y STDR. Para la identificación de pacientes diabéticos sin RD, se tomó la sensibilidad, es decir, el valor de la especificidad de cada prueba para detectar ausencia de RD. La especificidad, fué el valor de la sensibilidad de cada prueba para detectar cualquier grado de RD.

Uso de recursos y costes

Para el cálculo de costes se obtuvieron los datos relativos al circuito asistencial del Programa de detección precoz de RD en el Servicio Aragonés de Salud. Se imputaron los costes por paciente a las unidades físicas, distinguiendo varios hechos: inversiones de capital en equipos (€/unidad física), salarios del personal implicado en cada una de las alternativas (€/tiempo empleado), formación y capacitación de los profesionales sanitarios (ver Tabla 5). Todos los valores monetarios se actualizaron a euros de 2016 de acuerdo con el IPC⁴³

Tabla 5. Coste por paciente cribado para las dos alternativas

Uso de recursos para el SNS	Coste por paciente cribado (€ 2016)	Ref.
RNM		
Personal Realización de fotografía por técnico/a o enfermero/a en AP (6 min) Visualización e interpretación por MAP (4 min)	1,31 1,39	18,21,48
Inversiones de capital en equipos& CAE 2016 (10 años, 3%) Mantenimiento (€)	1,52 1,20	18,49
UWF		
Personal Realización de fotografía por técnico/a o enfermero/a en AP (5 min) Visualización e interpretación por MAP (4 min)	1,09 1,39	21,48,50
Inversiones de capital en equipos[‡] CAE 2016 (10 años, 3%) Mantenimiento (€)	4,37 3,47	§
Formación Formación a MAP por Oftalmólogo/a para lectura de imágenes con UWF (10 h)	0,30	21

&: Precio de adquisición de un equipo de RNM = 30.229,19 €

‡: Precio de adquisición de un equipo de UWF = 87.120,00 €

§: Información ofrecida por Taper, casa distribuidora de dispositivos UWF en España.

RNM: Retinógrafo No Midriático; AP: Atención Primaria; MAP: Médico de Atención Primaria; CAE: Coste Anual Equivalente; UWF: Sistema de campo ultra-amplio (ultra-wide field).

La metodología adoptada para el cálculo de los distintos costes se describe a continuación:

Costes de equipos

El coste de capital derivado del equipo de RNM (K) se obtuvo de un informe de ETS realizado previamente¹⁸, siendo de 30.229,19 euros de 2016 (el valor original extraído era de 26.069,83 euros de 2006). Se asumió una vida útil de 10 años (n), para el cálculo del coste anual equivalente (CAE) con una tasa de descuento del 3% (r). Además, se tuvo en cuenta un coste de mantenimiento por el 10% del precio de adquisición⁴⁹.

Se obtuvo el valor actual (VA) del capital siguiendo las siguientes fórmulas (los resultados se muestran en la Tabla 6)⁴⁹:

$$K \text{ [Coste de capital]} = 30.229,19 \text{ € (2016)}$$

$$A \text{ [Amortización anual]} = K/n$$

$$n \text{ [Años de vida útil]} = 10$$

$$CO \text{ [Coste de oportunidad]} = (K-A) * r$$

$$r \text{ [Tasa de descuento]} = 0,03$$

$$CAE \text{ [Coste anual equivalente]} = A + CO / (1+r)^n$$

Tabla 6. Coste anual equivalente de un dispositivo de RNM

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Año 6	Año 7	Año 8	Año 9	Año 10
K	30.229									
A	3.023	3.023	3.023	3.023	3.023	3.023	3.023	3.023	3.023	3.023
K - A	30.229	27.206	24.183	21.160	18.138	15.115	12.092	9.069	6.046	3.023
CO	907	816	726	635	544	453	363	272	181	91
A + CO	3.930	3.839	3.748	3.658	3.567	3.476	3.386	3.295	3.204	3.114
CAE	3.815	3.619	3.430	3.250	3.077	2.911	2.753	2.601	2.456	2.317

Por su parte, el coste de la adquisición de los retinógrafos UWF por 72.000 € + IVA (euros de 2016) fue proporcionado por la empresa Taper, distribuidora de uno de los dispositivos UWF comercializados en España. De igual forma, se calculó el CAE para una vida útil de 10 años y tasa de descuento del 3% (ver Tabla 7).

Tabla 7. Coste anual equivalente de un dispositivo de UWF

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	Año 6	Año 7	Año 8	Año 9	Año 10
K	87.120									
A	8.712	8.712	8.712	8.712	8.712	8.712	8.712	8.712	8.712	8.712
K - A	87.120	78.408	69.696	60.984	52.272	43.560	34.848	26.136	17.424	8.712
CO	2.614	2.352	2.091	1.830	1.568	1.307	1.045	784	523	261
A + CO	11.326	11.064	10.803	10.542	10.280	10.019	9.757	9.496	9.235	8.973
CAE	10.996	10.429	9.886	9.366	8.868	8.391	7.934	7.496	7.078	6.677

Costes de personal

Actualmente, el programa de detección precoz implica al personal de AP que realiza la toma de imagen y su interpretación.

Para obtener los costes de personal se consultaron diversas fuentes. Se extrajo información sobre el tiempo necesario para realizar cada una de las tareas^{18,21,50}. La toma de fotografía con un dispositivo de RNM se estimó en 6 minutos, frente a 5 minutos con sistemas de UWF; en ambos casos el tiempo de visualización e interpretación por un profesional fue de 4 minutos. Se calculó el coste salarial correspondiente a cada tarea a través de las retribuciones anuales básicas para cada categoría de profesional sanitario⁴⁸. En ambos los casos se asumieron 8 semanas no hábiles (vacaciones, festivos y ausencias por enfermedad) estableciendo, para un profesional contratado en jornada completa, un número 1760 horas laborables.

Costes de formación

Cada estrategia a evaluar tiene asignadas diferentes necesidades formativas de acuerdo con los profesionales que manejen el dispositivo no midriático de campo ultra-amplio. Se ha considerado que, por un lado, el personal técnico que realiza la toma de imágenes requerirá un entrenamiento teórico-práctico para llevar a cabo su tarea con los dispositivos UWF, este entrenamiento se realiza por parte del distribuidor Taper al adquirir el aparato sin coste adicional.

Por otro lado, la interpretación de imágenes de gran amplitud producidas por los retinógrafos UWF requiere una formación entre los MAP que realizarán la lectura de las fotografías retinianas. Se ha asumido que esta formación estará impartida por un/a profesional de Oftalmología mediante un taller de 10 horas totales de duración, con un coste de 75€/hora.

No se consideraron los costes estructurales, de suministros y telecomunicación al tratarse de infraestructuras ya implantadas y utilizadas para muchas otras aplicaciones, lo que supondría un coste mínimo por paciente. Tampoco se estimaron los costes del material fungible, debido a que ninguna de las estrategias conlleva midriasis que pueda requerir colirio. Los costes indirectos asumidos por los pacientes (costes de transporte, pérdida de día laboral por acudir a la cita, etc.) se consideraron similares para las dos opciones, debido a ello no fueron cuantificados.

Análisis de Impacto Presupuestario (AIP)

Una vez calculado el coste por persona cribada para las dos pruebas a evaluar, este se utilizó para valorar la carga económica total que supondría la

realización de pruebas de fondo de ojo para la detección precoz de RD con RNM y dispositivos UWF a todos los pacientes diabéticos de todo el SNS que podrían ser susceptibles de cribado en un periodo de cinco años (2016-2020).

El número de pacientes susceptibles de ser cribados para todo el SNS se estimó de forma análoga al del análisis coste-efectividad, partiendo del análisis de microdatos de la Encuesta Europea de Salud para España 2014⁴⁴. Se tomó el total de población mayor de 40 años (24.534.193 personas) y se aplicó la proporción de aquellos que habían acudido a alguna consulta médica en el último año (81,62%), resultando en 20.024.808. Se aplicaron además las proporciones de pacientes diabéticos (13,31%) y de pacientes con prueba de fondo de ojo realizada (11,57%), calculadas previamente a través de cada una de las áreas sanitarias en las cinco CCAA incluidas en el Atlas VPM para la Monitorización de los cuidados en diabetes 2014-2016⁴⁵. Se asumió que estas proporciones se mantenían estables a lo largo de los años a analizar.

El coste por persona cribada en el año 2016 para las dos pruebas evaluadas, varió para los años 2017, 2018, 2019 y 2020 de acuerdo con el valor amortizado de los dispositivos en dichos años. Este valor, como se menciona previamente en el apartado “costes de equipos”, fue calculado con su CAE, valor que incorpora tanto la amortización como el coste de oportunidad del capital, analizando la inversión de capital a lo largo de la vida útil de los activos. Se asumió que el resto de costes permanecieron constantes entre 2016 y 2020, ya que la variación que pudiera darse sería poco significativa, de acuerdo con las previsiones de inflación en España⁵¹.

Para el caso del impacto presupuestario, no se requiere usar tasas de descuento, debido a que se trata de estimar el nivel de gastos y ahorros para los cuatro años sucesivos a la introducción de la nueva tecnología.

El escenario 2 contempla la sustitución de los RNM y compra de los dispositivos UWF. Para el AIP, el escenario 2 se desagregó en dos entornos: a) Entorno 1, donde se asumió que la tasa de renovación de la tecnología era del 100% y; b) Entorno 2, donde existe una tasa de reemplazo de la tecnología del 25% anual hasta completar la renovación de los equipos, y que es calculado en el apartado de análisis de sensibilidad.

Análisis de sensibilidad

Se determinaron rangos de distintos parámetros del modelo para realizar un análisis de sensibilidad (AS) determinístico univariante. Las variables

sobre las que se realizó el AS fueron: costes de inversión en equipos, de personal y de formación, número de habitantes por sector sanitario (que determina el número de pacientes cribados) y valores de fiabilidad diagnóstica de cada una de las pruebas evaluadas para los diferentes niveles de gravedad. Los valores utilizados en todas las variables se muestran en la Tabla 8.

Se aplicó un 50% a las variables de costes para determinar los rangos inferior y superior que se introdujeron en el AS. El número de habitantes por área sanitaria se varió entre 50.000 y 250.000, con el objetivo de incluir las excepciones que se contemplan en la LGS-1986 sobre áreas sanitarias con población reducida (por ejemplo el área de Calatayud tiene una población de 51.720 habitantes). De esta manera, el número de personas cribadas varió entre 628 y 3.142 anualmente. Los parámetros de sensibilidad y especificidad se tomaron de los estudios seleccionados a tal efecto^{50,52-54} (ver apartado de Fiabilidad diagnóstica en la sección de Resultados).

Tabla 8. Variables y valores utilizados en el análisis de sensibilidad univariante

Variable	Valor central	Valores para el análisis de sensibilidad		Método	Ref.
		Lim. inferior	Lim. superior		
Costes (€ 2016)					
Coste de equipo RNM (CAE 2016)	3.815 €	1.907,67	5.723,00	[+/- 50%]	18,49
Coste de equipo UWF (CAE 2016)	10.996 €	5.497,86	16.493,59	[+/- 50%]	§
Fotografía en AP (RNM)	1,31 €	0,66	1,97	[+/- 50%]	18,48
Fotografía en AP (UWF)	1,09 €	0,55	1,64	[+/- 50%]	48
Visualización en AP	1,39 €	0,70	2,09	[+/- 50%]	21,48
Formación a profesionales AP	0,30 €	0,15	0,45	[+/- 50%]	21
Número de habitantes por sector	200.000	50.000	250.000	LGS-1986	46
Fiabilidad diagnóstica	Los parámetros de fiabilidad diagnóstica, junto con sus IC95% introducidos en el modelo, se muestran en la Tabla 13.				

§: Información ofrecida por Taper, casa distribidora de dispositivos UWF en España.

RNM: Retinógrafo No Midriático; AP: Atención Primaria; CAE: Coste Anual Equivalente; UWF: Sistema de campo ultra-amplio (ultra-wide field).

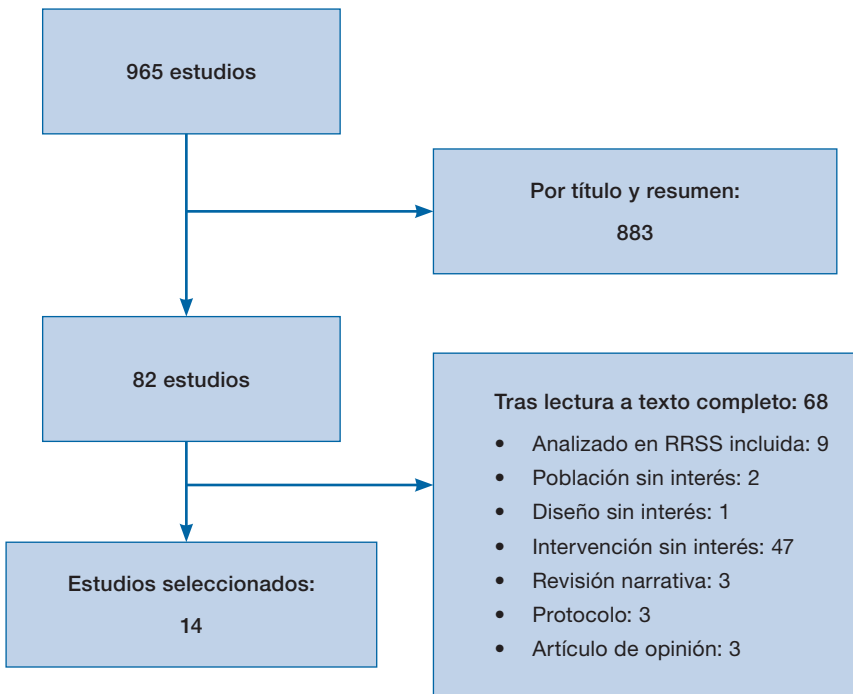
Para el análisis de sensibilidad del Impacto Presupuestario, se calcularon las posibles implicaciones económicas de llevar a cabo una renovación escalonada de los equipos, Este reemplazo escalonado en todo el SNS implica que, durante un tiempo, coexisten pacientes en el sistema cuyo cribado tiene diferente coste por paciente. Se asume una tasa de reemplazo de la tecnología del 25% anual (Entorno 2).

Resultados

Inicio del cribado y periodicidad del mismo

Se obtuvieron 965 artículos, se recuperaron 82 para su lectura a texto completo y se seleccionaron 14 estudios (ver figura C).

Figura C. Diagrama de flujo para el inicio y periodicidad del cribado



Inicio del cribado

Se seleccionaron 4 estudios⁵⁵⁻⁵⁸, realizados en Dinamarca⁵⁵, Brasil⁵⁶, Australia⁵⁷, y Reino Unido⁵⁸. Al analizar la calidad de la evidencia aportada por cada uno de los estudios, uno fue clasificado como de calidad baja⁵⁶, dos de calidad media^{57,58} y uno de calidad alta⁵⁵.

Preti et al. 2010 en su estudio con pacientes DM2, concluyen que es importante que los profesionales de la salud indiquen la realización de un

examen de fondo de ojo tras el diagnóstico de DM2. Observan que las personas con DM2 y un mayor intervalo de tiempo entre el diagnóstico de DM2 y el primer examen de fondo de ojo, muestran una asociación estadísticamente significativa con la gravedad de la RD ($p < 0,001$)⁵⁶.

El estudio de **Cho et al. 2011** se realiza en Australia. Tratan de identificar factores o condiciones de riesgo de RD en los 5 primeros años tras el diagnóstico de DM1 en adolescentes. A partir de un registro hospitalario de 819 personas con DM1 y una duración mínima de la enfermedad desde el momento del diagnóstico de 2 años, revisan las historias clínicas de pacientes con una mediana de edad de 14,5 años (RIQ: entre 13,1a y 15,7a). Observan que en los últimos años, la prevalencia de RD en pacientes con las mismas características ha descendido de un 16% a un 7% sin que exista una tendencia en la incidencia de complicaciones entre los 2 y los 5 años tras el diagnóstico de DM1. Proponen que el inicio del cribado RD de pacientes con DM1 en adolescentes se inicie a partir de los 2 años tras el diagnóstico⁵⁷.

Scanlon et al. 2014 diseñan un estudio observacional (8.020 personas con DM2) en el que la exposición es el momento en el que a la persona con DM2 se le realiza una retinografía. El objetivo es evaluar la relación entre la demora en el cribado de la RD tras diagnóstico de DM2 y el grado de RD detectado. Observan que hay una relación positiva y estadísticamente significativa ($p = 0,0004$) entre el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de DM2 y la primera retinografía con la gravedad de la RD cuando ésta se presenta. Proponen que la primera prueba para la detección de la RD sea realizada en los dos primeros años tras el diagnóstico de DM2⁵⁸.

Bek et al. 2009 realizan un estudio para identificar personas con DM2 sin diagnóstico previo. Una vez identificadas como personas con DM2, se les practica retinografía para detectar la posible presencia de RD. A partir de los datos de 670 pacientes de dos regiones danesas, observan que 625 (93,2%) no presentan RD. No detectan casos con RD grave no proliferativa ni RD proliferativa. Las 45 (6,8%) personas identificadas con presencia de RD mínima, leve o moderada presentaban cifras más elevadas de manera estadísticamente significativas de HbA1c y de presión arterial sistólica y diastólica ($p=0,04$). Dado que, en su medio, los pacientes con DM2 recién diagnosticada tienen una baja prevalencia de RD, sin lesiones que amenacen la visión, proponen centrar la detección de la RD en aquellas personas que cuentan con un diagnóstico previo de DM2, para garantizar una prevención oportuna y tratamiento de las lesiones de la RD. Con los resultados observados, asumen que, aquellas personas que presentan un riesgo elevado de perder la visión ya han sido identificados por el sistema sanitario y son quienes se van a beneficiar del programa de cribado de RD⁵⁵.

Tabla 9. Inicio del cribado de RD propuesto por los estudios seleccionados

Estudio	Tipo de DM	Grupo de edad	Duración / seguimiento de DM	Inicio cribado RD
Preti et al. 2010 ⁵⁶	DM2	-	-	Con el diagnóstico
Cho et al. 2011 ⁵⁷	DM1	Adolescentes	Duración entre 2 y 5 años	A los 2 años
Scanlon et al. 2014 ⁵⁸	DM2	-	Seguimiento 5,5 años	Antes de 2 años
Bek et al 2009 ⁵⁵	DM2	-	Reciente	No*

*: Consideran que los programas actuales de diagnóstico de DM y posterior seguimiento son adecuados y que los programas de búsqueda e identificación activa de personas con DM2 no debe ser subsidiario de la realización de una retinografía, dada la baja prevalencia de RD en este tipo de paciente.

DM1: Diabetes mellitus tipo 1. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. RD: Retinopatía Diabética.

Periodicidad del cribado

Se seleccionaron 10 estudios^{36-40,59-63}. Dos revisiones sistemáticas^{36,37}, cinco estudios observacionales⁵⁹⁻⁶³, de los cuales, 3 se realizaron en Reino Unido^{59,60,63}, y los dos restantes en EEUU⁶¹ e Italia⁶². Tres de los estudios son evaluaciones económicas^{38-40,7} clasificados de calidad media^{36,37,39,59,60,62,63} y tres de calidad alta^{38,40,61}.

Las dos RRSS comparten 17 estudios y aportan 15 estudios más, 7 por Echouffo et al³⁷ y 8 por Taylor et al³⁶. Los estudios seleccionados inicialmente y aportados por las RRSS fueron excluidos posteriormente.

La revisión sistemática de **Echouffo et al. 2013** tiene como objetivo identificar la relación entre los intervalos de tiempo entre las pruebas de cribado para la detección de la RD y la pérdida de visión en personas con DM1 y DM2. No definen el término “*intervalo de cribado apropiado*” y, a partir de 25 estudios observacionales que contaban entre 185 y 57.199 pacientes con edades comprendidas entre los 15 y 99 años, describen que el intervalo de cribado apropiado podría situarse entre el año y los 4 años, para personas sin RD al inicio del cribado. Dada la heterogeneidad de los estudios, los autores no metaanalizan los resultados, y concluyen que intervalos superiores a 1 año e inferiores a 2 años pueden ser efectivos (reduciendo la incidencia de alteraciones de la visión y ceguera), seguros y coste-efectivos en aquellas personas sin RD en el momento del diagnóstico de DM³⁷. Echouffo et al. confunden los términos bienal con bianual en uno de los trabajos incluido en la revisión sistemática (Dasbach et al. 1991 – artículo original habla de bianual)

Taylor et al. 2016 publican una revisión sistemática. El objeto es investigar los efectos de intervalos de cribado más espaciados en el tiempo frente al cribado anual en personas con DM1 y DM2. Reúnen 26 estudios, en los que 6, sus autores consideran que el cribado anual en personas con DM1 o DM2 de bajo riesgo (sin RD previa, y control adecuado de la DM), puede extenderse hasta los 2 años o más. Se identifican como factores de riesgo clínico de progresión a RD: duración de la diabetes, uso de insulina, niveles de HbA1c elevados, presión sistólica elevada y tratamiento de la hipertensión. De un estudio danés, extraen que el espacio de tiempo entre cribados puede prolongarse hasta 2,9 veces para personas con DM1 y hasta 1,2 veces para personas con DM2, sin que se incremente la incidencia de RD. En otros modelos de cribado como en Inglaterra, la probabilidad de identificar una RD susceptible de ser derivada con periodo de tiempo de 1 año o 2 años se incrementa de un 0,7% al 1,2% (programa que induce midriasis y realiza fotografía de dos campos) o en el modelo escocés que pasa del 0,05% al 0,25% en varones con 10 años de evolución de su DM (programa que obtiene imagen de 1 campo por ojo). Los estudios de coste-efectividad ponen de manifiesto que la adopción del modelo de cribado cada 2 años puede ser adoptado con seguridad en personas sin antecedentes o con RD leve (4 estudios) sin incrementar el riesgo de pérdida de visión y con una reducción de costes del cribado en torno al 25% (1 estudio). Los autores de la revisión concluyen que en pacientes con DM de bajo riesgo, los modelos económicos y estudios observacionales muestran una pequeña diferencia en los resultados clínicos entre intervalos de cribado de 1 año y 2 años. Califican las pruebas encontradas como insuficientes para sugerir un incremento del intervalo de tiempo para el cribado más allá de 1 año. Consideran también que carecen de pruebas para recomendar no ampliarlo³⁶.

Porta et al. 2013 diseñaron un estudio observacional con el fin de evaluar la incidencia acumulada y tiempo de desarrollo de una RD derivable a oftalmología, según las características clínicas de pacientes sin RD previa. A partir de los datos de 4.294 personas, crean 6 grupos en función de la edad, el uso de insulina y la duración de la diabetes. El grupo resultante de jóvenes e insulino-independientes no fue analizado por el número reducido de integrantes (26 personas). Consideran aquellas personas con una RD moderada no proliferativa o con mayor grado de gravedad las que deben ser derivadas a oftalmología. Analizan, por grupos, el tiempo transcurrido (en meses) desde que se les realiza el primer cribado, hasta que el 5% de las personas desarrollan RD derivable. El 5% de las personas de 30 años o más con una evolución de la enfermedad de 10 años o más, que precisan de insulina, desarrolla RD derivable en 27 meses (IC95%: 15 a 38 meses). En

el otro extremo, el 5% de las personas menores de 30 años, con una evolución de la enfermedad inferior a 10 años y, que precisan tratamiento con insulina, desarrollan RD derivable en 60 meses (IC95%: 45 a 79 meses). Concluyen que la periodicidad del cribado puede realizarse, de forma segura, a intervalos de 2 años en personas con DM1 y DM2, sin RD previa. En personas con DM2, con 10 años o más de evolución de la enfermedad y que precisan tratamiento con insulina, el progreso en el tiempo a RD derivable es más rápido que para el resto de grupos⁶².

Leese et al. 2015 diseñan un estudio observacional retrospectivo multicéntrico. Persiguen estimar la tasa de progresión a RD en personas con DM a las que se les realizan exámenes regulares de retina y explorar intervalos de tiempo para el cribado óptimo en diferentes grupos de riesgo. Definen grupos de riesgo en 9 niveles (Tabla 10) y hacen explícito que existe heterogeneidad entre las personas incluidas en cada uno de los programas de cribado (edad, sexo, raza, control glucémico y presión arterial), así como entre los protocolos de los distintos programas.

Tabla 10. Niveles de riesgo. Resultados tras primer/segundo cribado⁶⁰

Nivel	Definición	Personas
Nivel 1 (riesgo alto)	RD en ambos ojos / RD en ambos ojos	20.244
Nivel 2	RD en un ojo / RD en ambos ojos	-
Nivel 3	RD no derivable en ambos ojos / RD en ambos ojos	-
Nivel 4	RD en ambos ojos / RD en un ojo	-
Nivel 5 (riesgo moderado)	RD en un ojo / RD en un ojo	16.679
Nivel 6	RD no derivable / RD en un ojo	-
Nivel 7	RD en ambos ojos / RD no derivable	-
Nivel 8	RD en un ojo / RD no derivable	-
Nivel 9 (riesgo bajo)	RD no derivable / RD no derivable	242.475

RD: Retinopatía Diabética

Cuentan con los datos de 7 programas de cribado de 7 centros del Reino Unido, con un total de 354.549 personas con DM. Estiman que para personas con un **riesgo alto** (nivel 1) de presentar RD derivable a oftalmología, en el primer año la proporción de casos acumulados varía entre un 8,3% y un 15,4% con unos valores mínimos y máximos de IC95% comprendidos entre el 5,0% y 18,6%. Para el mismo periodo de tiempo, la proporción de casos acumulados de RD proliferativa se sitúa entre el 20,6% y el

46,3%, con valores mínimos y máximos de los intervalos de confianza comprendidos entre el 15,1% y el 52,8%. Para personas con DM de **riesgo bajo** (nivel 9), en el peor de los casos, el porcentaje de casos acumulados en el primer año de RD derivable es del 0,8% y a los 4 años, del 4,3%. Para la RD proliferativa, en este mismo grupo de personas, los resultados observados a 1 y 4 años son del 0,35% y 1,7% respectivamente. Los autores concluyen que en personas con riesgo alto, el seguimiento debería hacerse cada 6 meses, al año para las personas con riesgo moderado, y a intervalos de 2 ó 3 años para las personas en riesgo bajo. Estiman que con esta reorganización de los programas de cribado, en Reino Unido se podrían reducir los episodios de cribado entre un 14 y un 40%⁶⁰.

Dhillon et al. 2016 diseñan un estudio observacional retrospectivo en Reino Unido que trata de describir la prevalencia e historia natural de la RD en personas en edad pediátrica y adolescencia con diagnóstico de DM1 que son seguidos en un hospital terciario. Seleccionan a todas las personas con DM1 que disponen del resultado del cribado de RD en el año 2008 y hacen un seguimiento de sus historias clínicas de 2 años (2010). De las 149 personas que aceptan participar, el 20,1% (30/149) presentan RD. No se observan diferencias estadísticamente significativas con las personas que no presentan RD en edad y sexo (datos de 2008), aunque sí se encuentran diferencias en los valores promedio de HbA1c ($p=0,02$), siendo más elevado en personas con RD, así como el tiempo de duración de la DM1 ($p<0,001$). De las 99 personas con DM1 que en 2008 no presentaban RD, 72 de ellas se mantenían libres de RD en 2010. Las 27 restantes progresaron a RD. Apoyan la realización, al menos, de dos cribados por año en personas con DM1⁵⁹.

Lund et al. 2016 mediante un diseño de estudio observacional con grupo control, tratan de validar un algoritmo matemático que calcule el riesgo de progresión a RD en personas con DM en Reino Unido, de tal manera que permita reducir la frecuencia de cribado, manteniendo los estándares de seguridad. A partir de 9.687 personas con DM (486 con DM1 y 9.201 con DM2) estiman un intervalo de tiempo recomendado para el cribado en personas con DM1 de 23,7 meses con una reducción asociada de la frecuencia de cribado del 48,9%, siendo para las personas con DM2 de 20,3 meses, con una reducción de la frecuencia del cribado asociada del 40,0%. Concluyen que la mayoría de personas analizadas presentaban un riesgo de progresión en el año inferior al 5% y consideran que la evaluación individual del riesgo de desarrollar RD puede permitir un intervalo de cribado de 2 años, de manera segura y con una reducción de la frecuencia de visitas del 40%⁶³.

Nathan et al. 2017, mediante un estudio observacional, tratan de determinar un calendario de cribado de la RD que limite el riesgo de progresión de estados sin RD o con RD sin manifestaciones clínicas a estados clínicos o de gravedad con compromiso del sentido de la vista (Tabla 11). A partir de personas con el diagnóstico de DM1, con una duración de media de la enfermedad de 29 años al final del estudio, realizan retinografías cada 6 meses y 4 años. Con estos datos, calculan las probabilidades mediante un modelo longitudinal de Markov.

Tabla 11. Estados evolutivos de la RD en personas con DM1 - ETDRS⁶¹

Estadio	Características
Estado 1	No RD
Estado 2	RD leve NO proliferativa (con o sin microaneurismas)
Estado 3	RD moderada NO proliferativa
Estado 4	RD grave NO proliferativa
Estado 5	RD proliferativa, edema macular, antecedente fotocoagulación, corticoides intraoculares o fármacos anti-factor de crecimiento endotelial vascular

RD: Retinopatía Diabética.

La probabilidad obtenida del paso de estadio 1 a 5 entre dos visitas (ver anexo 3 tablas de síntesis) con una periodicidad del cribado de 1 año, en pacientes con DM1 es de 0,10 % (IC95%: 0,09% a 0,11%). Si la segunda visita se realiza a los 5 años, la probabilidad es del 4,5% (IC95%: 4,1% a 5,0%). Los autores proponen una periodicidad del cribado de 4 años, 3 años, 6 meses y 3 meses para los estadios 1 a 4 respectivamente dado que esto permitirá que la RD proliferativa o el edema macular pasen desapercibidos menos tiempo que si se mantiene el periodo de 1 año establecido en los programas actuales⁶¹.

Wu et al. 2015 investigan el coste-efectividad del cribado de RD en diferentes intervalos de tiempo a personas chinas con nuevo diagnóstico de DM2. Desde una perspectiva del Sistema de Salud Chino, mediante un árbol de decisión y a partir de una cohorte de 100.000 pacientes con un horizonte temporal de 100 años, calculan el coste incremental. Establecen el umbral de coste-efectividad en 7.485 \$ (PIB de China en el año 2014). Obtienen unas razones de coste-efectividad incrementales para un año de 12.970 y para 5 años de 6.625. Concluyen que un programa de cribado para

personas con DM2 de reciente diagnóstico con una periodicidad de 4 años es coste-efectivo comparado con la no realización de cribado en China. La frecuencia puede modificarse en función de la edad del paciente, extendiéndose a más de 10 años para personas con 65 años o más de edad³⁹.

Scanlon et al. 2015 mediante un estudio de coste-efectividad y desde la perspectiva del proveedor de servicios, tratan de determinar si los intervalos de tiempo de cribado personalizados son coste-efectivo respecto con al modelo de cribado anual en Inglaterra. A partir de una muestra de 14.187 personas con DM, de 12 años o más de edad y una mediana de duración de la DM de 2,4 años, (RIQ: 0,75 a 7,2), clasifican a las personas como de bajo, moderado o alto riesgo de desarrollar RD. Comparan las alternativas de realizar el cribado cada 6 meses, al año, 2, 3 y 5 años. Calculan los QALYs para el conjunto de diabéticos y por grupos de riesgo así como el ICER con respecto a la alternativa de cribado cada 5 años y las probabilidades de que cada una de las intervenciones sea más coste-efectiva asumiendo una disposición a pagar por QALY de £30.000. Para las distintas alternativas de cribado, los QALYs son similares y los ICER aumentan a medida que se reduce el tiempo entre dos episodios de cribado. Concluyen que en personas del ámbito urbano, con DM y sin RD, el cribado cada 3 años es el más coste-efectivo. Si se atiende a las mismas personas, pero según el grupo de riesgo al que pertenecen (alto, moderado o bajo), el cribado más coste-efectivo sería cada 2, 3 y 5 años respectivamente³⁸.

Scotland et al. 2016 realizan un estudio de evaluación económica en Escocia para evaluar el coste-efectividad de la adopción de un modelo del riesgo estratificado para ampliar los intervalos de tiempo de cribado. Con unos QALYs similares entre las distintas alternativas y tomando como referencia (de entre cuatro) la intervención de “*Cribado bienal de RD en personas con DM sin RD*” se obtienen los siguientes ICER (ordenados de más coste-efectivo a menos) (alternativa 3, 4 y 1): £73.960, £480.006, £232.290 respectivamente. Concluyen que modificar el programa de cribado anual a uno bienal para personas con DM2 sin RD es probable que induzca ahorros significativos con un aumento mínimo del riesgo de pérdida de la agudeza visual. Para las personas con DM1 hay mayor incertidumbre a largo plazo y el impacto en la calidad de vida de cualquier pérdida de la agudeza visual en esta cohorte más joven⁴⁰.

Tabla 12. Periodicidad del cribado de RD propuesto por los estudios seleccionados

Estudio	Tipo de DM	Grupo de edad	Duración de DM	Periodicidad cribado RD*
Echouffo et al. 2013 ³⁷	DM1/DM2	Entre 15 y 99a	Entre 0 y 15a	> 1a y < 2a
Taylor et al. 2016 ³⁶	DM1/DM2	Todos/-as	-	1 año
Porta et al. 2014 ⁶⁴	DM1/DM2	-	-	2 años&
Leese et al. 2015 ⁶⁰	DM1/DM2	Mediana entre 60,8 y 63,9a	Mediana entre 2 y 4a	Riesgo bajo: entre 2 y 3a Riesgo moderado: 1a Riesgo alto: 6 meses
Dhillon et al. 2016 ⁵⁹	DM1	Mediana entre 14,0 y 14,5a	Mediana entre 5 y 7,7a (rango entre 0,2 y 13,7a)	Riesgo alto: 6 meses
Lund et al. 2016 ⁶³	DM1/DM2	-	-	2 años
Nathan et al. 2017 ⁶¹	DM1	Entre 13 y 39a	Media 29,3a	Estado 1: 4 años Estado 2: 3 años Estado 3: 6 meses Estado 4: 3 meses
Wu et al. 2015 ³⁹	DM2	-	-	4 años#
Scanlon et al. 2015 ³⁸	DM1/DM2	≥ 12a	Mediana: 2,4a (RIQ: 0,75 a 7,2)	Todos: 3 años Riesgo ALTO: 2 años Riesgo MODERADO: 3a Riesgo BAJO: 5 años
Scotland et al. 2016 ⁴⁰	DM1/DM2	DM1 (media): 41,5a DM2 (media): 67,7a	DM1 (media): 18,3a DM2 (media): 7,5a	2 años ^φ

*: Para personas con DM sin RD previa.

&: En personas con factores de riesgo, intervalo de tiempo más reducido.

#: Los autores proponen que a mayor edad de la persona, se pueden distanciar más en el tiempo los cribados.

φ: Los autores tienen serias dudas sobre su aplicación a personas con DM1 a largo plazo.

DM1: Diabetes mellitus tipo 1. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. RD: Retinopatía Diabética.

Evaluación económica

Se ha realizado un estudio de evaluación económica mediante un análisis de coste-efectividad para el empleo de la tecnología oftalmoscópica con explo-

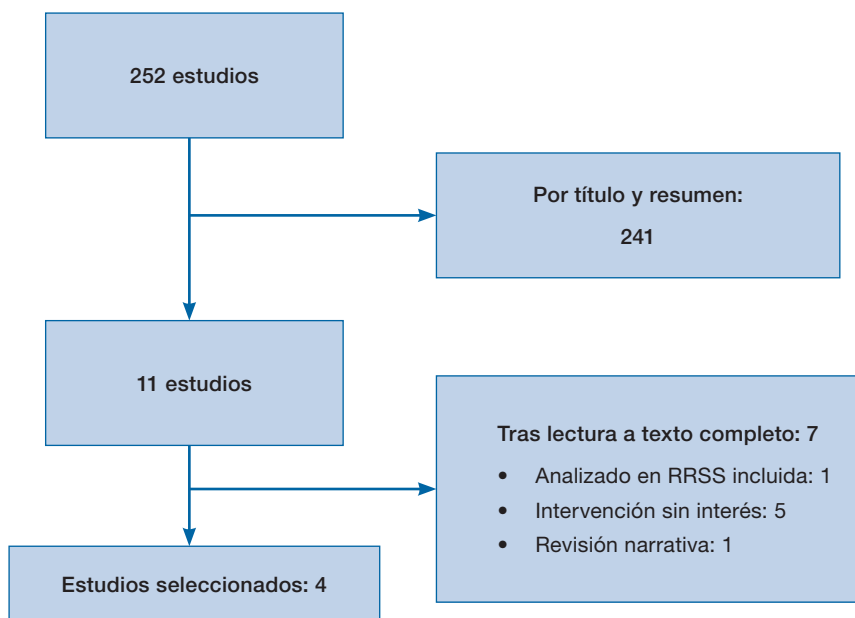
ración láser de campo ultra-amplio (UWF) frente a la retinografía no midriática (RNM) en Atención Primaria. Para ello, se ha contado con los datos de fiabilidad diagnóstica (en términos de sensibilidad y especificidad) para cada uno de los niveles de gravedad (RDNP leve, moderada, grave y STDR), así como para la detección de ausencia de RD, con las dos técnicas sometidas al análisis (RNM vs. UWF).

Fiabilidad diagnóstica

Se identificaron un total de 252 trabajos, de los cuales, tras cribar por título y resumen, se recuperaron 11 para su lectura a texto completo y se seleccionaron 4 trabajos que ofrecían parámetros adecuados para su introducción en el modelo (ver figura D). En el anexo 6 se detallan los trabajos excluidos y motivos.

Se seleccionaron 4 estudios^{50,52-54}, un metaanálisis y tres estudios de pruebas diagnósticas realizados en China⁵³, Alemania⁵⁰, Estados Unidos⁵⁴ y España⁵², respectivamente. Dos de los trabajos estaban incluidos en el metaanálisis^{50,54}, pero fueron analizados de forma independiente dado que ofrecían datos relevantes para la construcción del modelo económico. Tres estudios fueron calificados de calidad alta^{50,52,53} y uno de calidad media⁵⁴.

Figura D. Diagrama de flujo para la fiabilidad diagnóstica de RNM y dispositivos UWF



Shi et al. 2015⁵³, cuyo objetivo es determinar la precisión diagnóstica de diferentes estrategias de telemedicina, metaanalizan los resultados de sensibilidad y especificidad de diferentes estudios, según técnica diagnóstica (UWF 3 estudios u RNM 2 estudios) por niveles de gravedad de RD (RDNP leve, RDNP moderada y RDNP grave), mediante un modelo de efectos aleatorios. Además, incluyen el análisis de ausencia de RD. Para dicho análisis, y dado que habitualmente, la detección de personas sanas viene dada por la especificidad de la prueba analizada, los autores de la revisión sistemática obtienen los valores de la SE y SP de cada una de las pruebas diagnósticas (RNM y UWF) para la detección de ausencia de RD y, posteriormente, intercambian su interpretación, siendo la **Sensibilidad_e** (capacidad de la prueba para detectar personas sanas), el valor de la especificidad para la detección de ausencia de RD y la **Especificidad_s** (capacidad de la prueba para detectar personas con algún grado de RD), el valor de la sensibilidad para la detección de cualquier grado de RD, para cada una de las técnicas diagnósticas. Se incluyeron trabajos donde evaluaban cualquier dispositivo de telemedicina frente a la técnica estándar para la detección de RD en pacientes de DM1 y DM2. Los estudios fueron valorados por dos revisores independientes y su calidad se analizó utilizando la herramienta QUADAS-2. Los resultados muestran, mejor fiabilidad diagnóstica con imágenes obtenidas mediante dispositivos de campo ultra-amplio (100-200°) comparadas con las de ángulos más estrechos (45-60°, 30° o 35°) para detectar ausencia de RD o estadios de menor gravedad. En concreto, en el material suplementario se ofrecen las cifras para la RNM de 45° (tomando hasta 5 campos) e imágenes tomadas con dispositivos UWF 100-200° sin midriasis frente a la prueba de referencia 7F-ETDRS. La sensibilidad para detectar cualquier grado de RD (equivalente a **Especificidad_s**) fue de 84% (IC95%: 76% a 90%) para los retinógrafos convencionales y 94% (IC95%: 84% a 99%) para los equipos UWF; en cuanto a la especificidad para detectar ausencia de RD (equivale a **Sensibilidad_e**), esta fue de 89% (IC95%: 83% a 93%) para los RNM y 99% (IC95%: 98% a 100%) para los UWF (ver tabla 13 y anexo 4).

Kernt et al. 2012⁵⁰ comparan las propiedades diagnósticas del dispositivo no midriático de UWF (Optomap) frente a la prueba 7F-ETDRS (patrón oro) para la detección de RD. Los pacientes incluidos son diabéticos consecutivos que acuden a consulta de Oftalmología con más de 3 años de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico, sin diferenciar por tipo de diabetes. Se excluyen aquellos con patologías que afectan al polo posterior (por ejemplo, degeneración macular asociada a la edad). Se incluyó a 141 pacientes, con edad media de 64 años (DE=4,2; rango=25 a 78), 12 años de media (DE=11,4; rango=3 a 39) desde su diagnóstico de diabetes. Se

tomaron varias imágenes con el dispositivo Optomap panorámico láser de hasta 200° de amplitud y posteriormente se aplicó midriasis a los pacientes y se realizó la prueba 7F-ETDRS con una cámara retiniana digital de alta calidad. Finalmente fueron analizados 144 ojos para la detección de RD con ambos métodos. Todas las imágenes obtenidas (por Optomap y el comparador) fueron evaluadas por dos lectores independientes. Las imágenes se clasificaron utilizando la escala de estados evolutivos de la RD (ETDRS).

Silva et al. 2012⁵⁴ realizan un estudio de fiabilidad diagnóstica comparando la fotografía no midriática con dispositivo UWF frente a la prueba 7F-ETDRS, estereoscópica a color (patrón oro) y el examen clínico para la detección de la RD y el EM diabético. Incluyeron personas que acudieron a una revisión regular en un centro especializado en diabetes, de 18 años o más, con diagnóstico de DM1 o DM2 definida según la Asociación Americana de Diabetes. Fueron excluidos los pacientes con alguna condición ocular que pudiera dificultar la dilatación de la pupila. Se contó con 103 pacientes cuya media de edad fue de 53,9 años (DE=15,2; rango=18 a 88), un 49,5% (51/103) eran mujeres. Se tomaron imágenes no midriáticas de 100-200° con campo ultra-amplio de cada sujeto y posteriormente se les aplicó midriasis y se realizó un examen clínico y la toma de imágenes de 7 campos, analizando finalmente un total de 200 ojos con las dos alternativas de detección. Las fotografías realizadas con el dispositivo UWF y la prueba de comparación fueron evaluadas por dos especialistas en retina independientes, de acuerdo con los estados evolutivos de la RD (ETDRS).

Dada la similitud metodológica de los dos trabajos^{50,54}, fue posible utilizar las tablas de distribución de los valores absolutos, tomando los datos de número de ojos con STDR (es decir, todos aquellos estados de retinopatía diabética proliferativa o superiores a 65 en la escala ETDRS) para dispositivos UWF y su comparador, en ambos artículos. De esta forma se calcularon valores de SE y SP para la detección de STDR con dispositivos UWF vs. 7F-ETDRS, obteniéndose una sensibilidad de 81% (IC95%: 70% a 89%) y una especificidad de 97% (IC95%: 93% a 98%)^{50,54}.

La fiabilidad diagnóstica para detectar STDR con RNM frente a la prueba de referencia se obtuvo del estudio de **Baeza et al. 2009**⁵², que evalúa diferentes combinaciones de estrategias, fotografía 1, 2 ó 3 campos con y sin midriasis con el dispositivo Topcon CRW6S para el cribado poblacional de RD comparada con la prueba 7F-ETDRS. Se toma una muestra aleatorizada de pacientes con DM1 y DM2 (90% de la muestra), con más de 6 meses desde la última visita a consulta de oftalmología. No se excluyó a pacientes operados de cataratas, con cataratas en estado avanzado, ni con glaucoma o en lista de espera para cirugía. Para disponer de la suficiente

potencia estadística, alcanzaron una muestra de 216 pacientes (432 ojos) con una media de edad de 68,5 años (DE=10,5), siendo el 56,3% mujeres. La duración media de la diabetes fue de 12,8 años (DE=8,9). En el caso de tres campos, se tomó una imagen centrada en la mácula, otra en el disco óptico y una tercera en la zona temporal sobre la mácula. Todas las tomas se tomaron sin y con midriasis. La prueba de comparación se realizó posteriormente tras aplicar midriasis a los pacientes, llegándose a analizar un total de 426 ojos entre la técnica de análisis y comparador. Los niveles de gravedad se establecieron de acuerdo a la European Field Guide: en concreto, la consideración de RD amenazante para la vista, en este estudio, incluye la maculopatía, RD pre-proliferativa, RDP y ojo diabético avanzado. Con el uso del RNM y tres campos, se obtuvo una sensibilidad del 82% (IC95%: 71% a 92%) y una especificidad del 99% (IC95%: 98% a 100%) para la detección de STDR.

Todos los parámetros extraídos de la literatura que se introdujeron en el modelo y sus intervalos de confianza se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13. Resumen de parámetros de fiabilidad diagnóstica introducidos en el modelo*

	RNM		UWF		Ref.
	Valor	IC 95%	Valor	IC 95%	
Ausencia de RD					
Sensibilidad _e	89%	83% a 93%	99%	98% a 100%	53¥
Especificidad _s	84%	76% a 90%	94%	84% a 99%	53¥
RDNP leve					
Sensibilidad	55%	44% a 65%	83%	74% a 90%	53¥
Especificidad	88%	82% a 92%	95%	92% a 97%	53¥
RDNP moderada					
Sensibilidad	73%	54% a 87%	86%	79% a 91%	53¥
Especificidad	94%	91% a 97%	95%	91% a 97%	53¥
RDNP grave					
Sensibilidad	59%	36% a 79%	57%	34% a 77%	53¥
Especificidad	100%	98% a 100%	97%	95% a 99%	53¥
STDR					
Sensibilidad	82%	71% a 92%	81%	70% a 89%	52, 50, 54
Especificidad	99%	98% a 100%	97%	93% a 98%	52, 50, 54

RNM: Retinografía no midriática; UWF: Sistema de campo ultra-amplio (ultra-wide field); RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa; STDR: Retinopatía diabética con riesgo de pérdida de vista (sight threatening diabetic retinopathy). IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

Sensibilidad_e: Valor de la especificidad de cada prueba para detectar ausencia de RD⁵³.

Especificidad_s: Valor de la sensibilidad de cada prueba para detectar cualquier grado de RD⁵³.

*: Sensibilidad y especificidad de la RNM y UWF frente a 7F-ETDRS (patrón oro).

¥: Obtenido del material suplementario de Shi et al. 2015⁵³.

Uso de recursos y costes

Se calculó el coste para cada alternativa, teniendo en cuenta cuestiones relativas a la instalación de nuevos dispositivos, necesidades formativas y cambios en la organización y distribución del trabajo.

Se obtuvieron los siguientes costes por paciente cribado: a) con RNM asciende a 5,42€; b) con retinógrafos UWF el coste ascendió a 10,84€.

Análisis Coste-Efectividad e Impacto Presupuestario

El modelo se presenta de forma esquemática en la Figura E y Figura F.

Figura E. Representación gráfica del modelo de evaluación económica para el cribado de RD con RNM

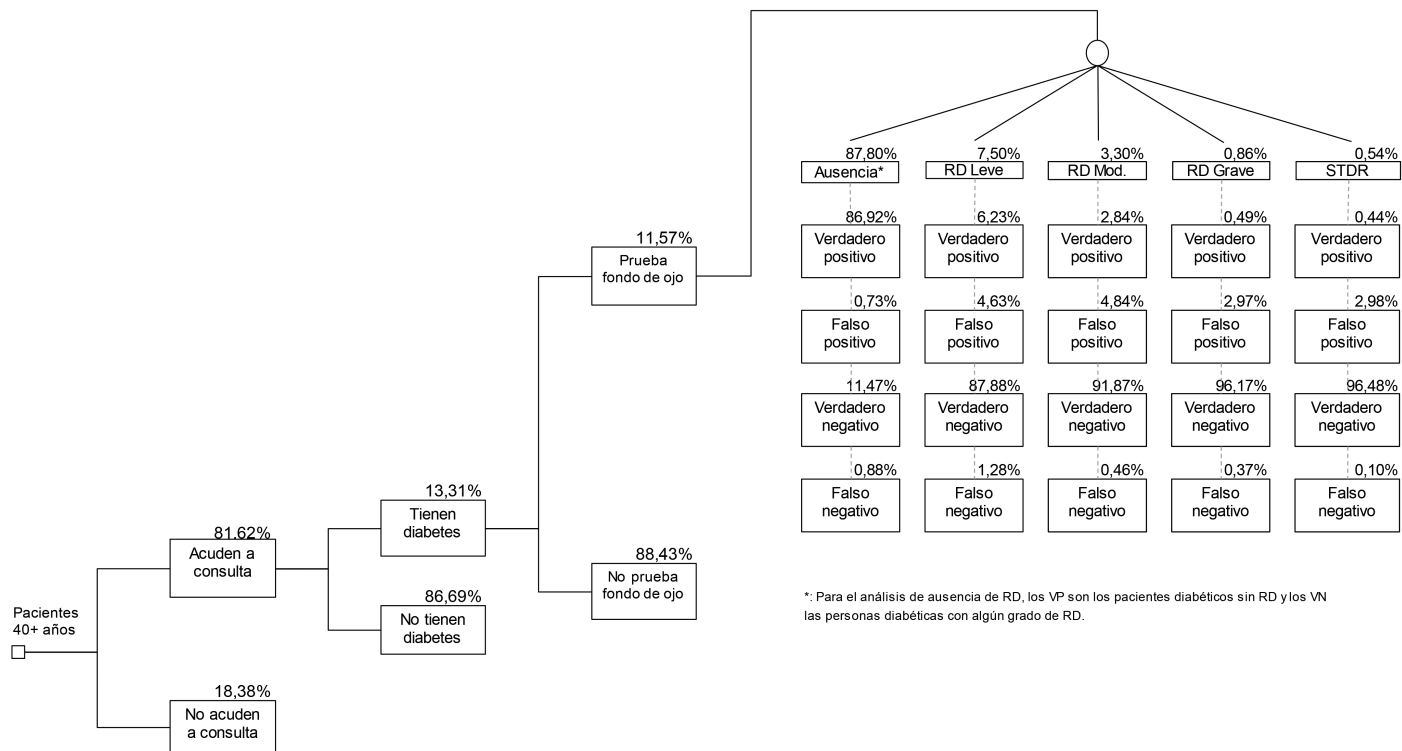
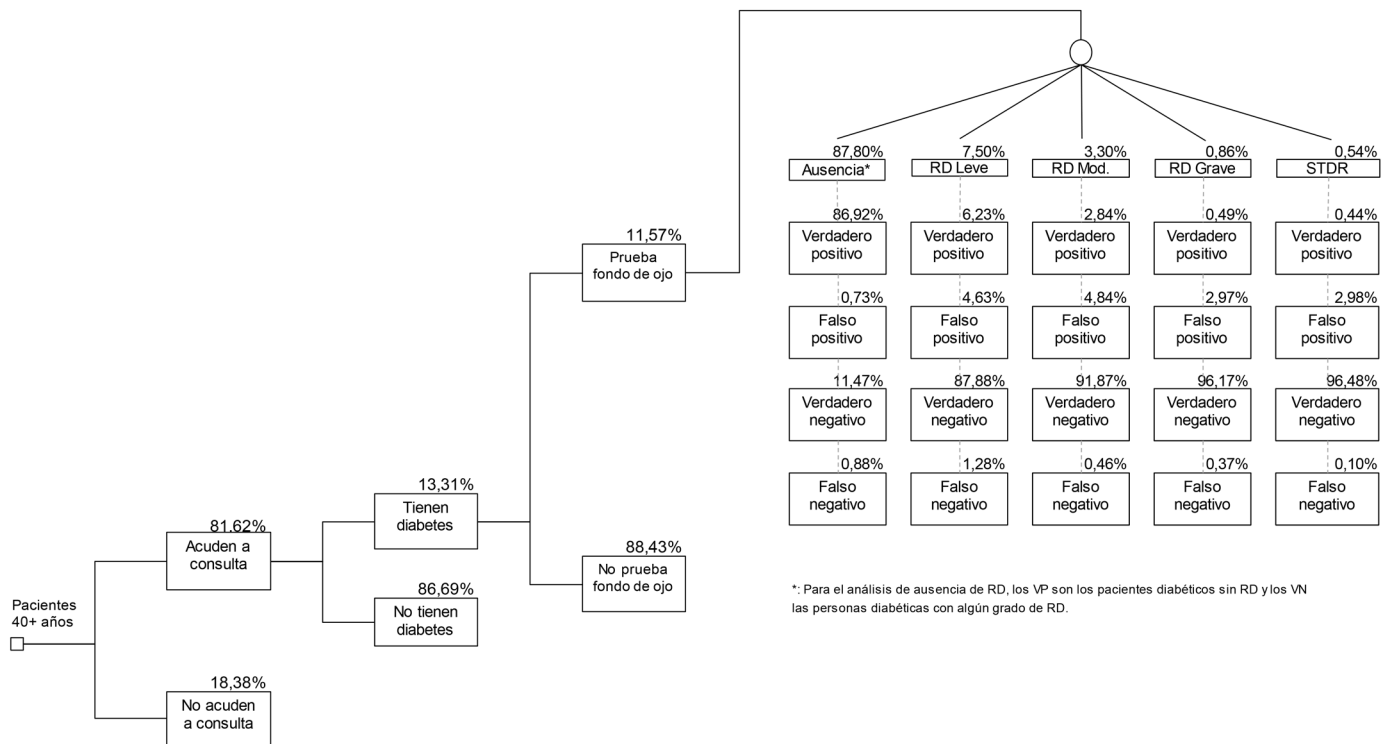


Figura F. Representación gráfica del modelo de evaluación económica para el cribado de RD con dispositivos UWF



Los resultados de la simulación del árbol de decisión muestran una exactitud diagnóstica global (casos correctamente identificados, (VP+VN) / (VP+FN+VN+FP) en todos los niveles de gravedad, e incluida la identificación de pacientes con ausencia de RD) de 88,5% (IC95%: 88,3% a 88,7%) con los RNM y del 97,9% (IC95%: 97,8% a 98,0%) con los sistemas UWF. En la Tabla 14 se muestran los resultados de exactitud para la ausencia de RD y los distintos niveles de gravedad con cada uno de los sistemas utilizados.

Tabla 14. Exactitud diagnóstica para la identificación de ausencia y gravedad de RD

	RNM (IC95%)	UWF (IC95%)
Ausencia de RD	88,4% (IC95%: 88,2% a 88,6%)	98,4% (IC95%: 98,3% a 98,5%)
RDNP leve	85,5% (IC95%: 84,7% a 86,3%)	94,1% (IC95%: 93,5% a 94,6%)
RDNP moderada	93,3% (IC95%: 92,4% a 94,1%)	94,7% (IC95%: 93,9% a 95,4%)
RDNP grave	99,6% (IC95%: 99,0% a 99,9%)	96,7% (IC95%: 95,2% a 97,7%)
STDR	98,9% (IC95%: 97,6% a 99,5%)	96,9% (IC95%: 95,0% a 98,0%)

RNM: Retinógrafo No Midriático; UWF: Sistema de campo ultra-amplio (ultra-wide field); IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; RD: Retinopatía Diabética; RDNP: Retinopatía Diabética No Proliferativa; STDR: Sight-Threatening Diabetic Retinopathy – Retinopatía Diabética que amenaza la vista

Se obtiene, asimismo, un ratio coste-efectividad incremental (ICER) global para el uso de RNM frente a UWF de 55,11 €/caso correctamente cribado, es decir, el coste por clasificar de forma correcta (VP+VN) a un paciente adicional mediante UWF, es de 55,11 €. Los resultados del análisis completo del coste-efectividad se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15. Análisis coste-efectividad de las alternativas para la detección de RD

Alternativas (€ 2016)	Coste (€)	Coste incremental (€)	Efectividad (VP+VN)	Efectividad incremental	C/E	ICER
Global						
RNM	5,42		88,5%		6,13	
UWF	10,62	5,20	97,9%	9,4%	10,84	55,11

C/E: Coste/Efectividad; ICER = Coste incremental (€) / Efectividad incremental; RNM: Retinógrafo No Midriático; UWF: Sistema de campo ultra-amplio (ultra-wide field); VN: Verdaderos Negativos; VP: Verdaderos Positivos.

La instalación de dispositivos UWF en sustitución de los actuales RNM en Atención Primaria tiene mayor coste y mayor efectividad en el descarte de RD y en la detección de RD en estadios tempranos. Sin embargo, en niveles avanzados de RD (RDNP grave y STDR) los sistemas UWF no demuestran una mayor exactitud diagnóstica respecto a los RNM.

En valores absolutos y calculados a partir de las fórmulas⁴² de la Tabla 4, para una hipotética población de 100.000 pacientes diabéticos cribados, con el sistema UWF, se identificaría correctamente a 9.434 pacientes más (VP+VN) que con el RNM, teniendo presente que el 81,7% (7.709/9.434) de los mismos serían clasificados como pacientes sin lesiones de RD (VP para la ausencia de RD). En personas con RD leve y moderada, mediante el uso de UWF, se identificarían correctamente a 644 y 47 personas respectivamente. En el caso de tratarse de personas con RD grave o STDR, la utilización de UWF impediría hacer una identificación adecuada de 26 y 11 personas respectivamente, aunque realmente se tratarían de los VN (personas sin RD), dado que para estos estadios evolutivos de la RD, ambas pruebas identifican por igual a los pacientes diabéticos con RD. Ver Tabla 16.

Tabla 16. Distribución de pacientes clasificados con las dos alternativas (por cada 100.000 pacientes cribados)*

RNM						
	Ausencia	RD Leve	RD Mod	RD Grave	STDR	Total
VP	68.609	309	79	4	2	69.003
VN	8.998	6.105	3.000	853	532	19.488
FP	1.714	833	191	0	5	2.743
FN	8.480	253	29	3	1	8.766
UWF						
	Ausencia	RD Leve	RD Mod	RD Grave	STDR	Total
VP	76.318	467	94	4	2	76.885
VN	10.069	6.591	3.032	827	521	21.040
FP	643	347	160	26	16	1.192
FN	771	96	15	3	1	886

VP: Verdaderos positivos; VN: Verdaderos negativos; FP: Falsos positivos; FN: Falsos negativos; RD: Retinopatía Diabética; STDR: Sight-Threatening Diabetic Retinopathy – Retinopatía Diabética que amenaza la vista.

* Los cálculos en números absolutos se han redondeado.

Entre las dos alternativas se calculó el impacto presupuestario para el SNS. En primer lugar se estimó la población diana (Tabla 17). La población

susceptible de ser cribada anualmente en todo el SNS fue de 308.375 pacientes. Utilizando los costes unitarios calculados previamente para cada modalidad de cribado se obtuvo el coste total de las dos alternativas (RNM o UWF).

En el entorno 1, el impacto presupuestario para el primer año de la instalación de dispositivos UWF (2016), frente a la renovación de los equipos RNM actuales, sería de 1.602.871 €. Este impacto se iría reduciendo progresivamente con 1.557.482 € el segundo año (2017), 1.513.989 € el tercero (2018), 1.472.320 € en el año 2019 y llegando a 1.432.408€ en el año 2020. (Tabla 18).

Tabla 17. Estimación de la población diana para el cribado de RD en el SNS (pacientes 40+ años)

	2016	2017	2018	2019	2020
POBLACIÓN DE REFERENCIA:	24.534.193	24.534.193	24.534.193	24.534.193	24.534.193
Población atendida (81,62%)	20.024.808	20.024.808	20.024.808	20.024.808	20.024.808
Pacientes diabéticos (13,31%)	2.665.302	2.665.302	2.665.302	2.665.302	2.665.302
POBLACIÓN DIANA: Pacientes diabéticos a los que se realiza prueba de fondo de ojo (11,57%)	308.375	308.375	308.375	308.375	308.375

Tabla 18. Análisis de impacto presupuestario. Entorno 1 (€ del año corriente).

	2016	2017	2018	2019	2020
RNM	1.671.469	1.647.351	1.624.241	1.602.100	1.580.892
UWF	3.274.340	3.204.832	3.138.229	3.074.421	3.013.300
IMPACTO PRESUPUESTARIO	-1.602.871	-1.557.482	-1.513.989	-1.472.320	-1.432.408

Impacto presupuestario. Escenario 1 – Escenario 2 (entorno 1)

RNM: Retinógrafo No Midriático; UWF: Sistema de campo ultra-amplio (ultra-wide field);

Análisis de sensibilidad (AS)

Se seleccionaron las variables de coste por inversión en equipos, costes de personal, número de pacientes cribados al año, fiabilidad diagnóstica (SE y SP) para realizar un AS determinístico univariante.

Los resultados principales, en la Tabla 19 y gráficamente en la Figura G, muestran el valor que toma el ICER utilizando los límites inferior y superior del intervalo de cada variable. Ninguna de las variables analizadas modifica las conclusiones iniciales (ninguna alternativa pasa a ser dominada por la otra).

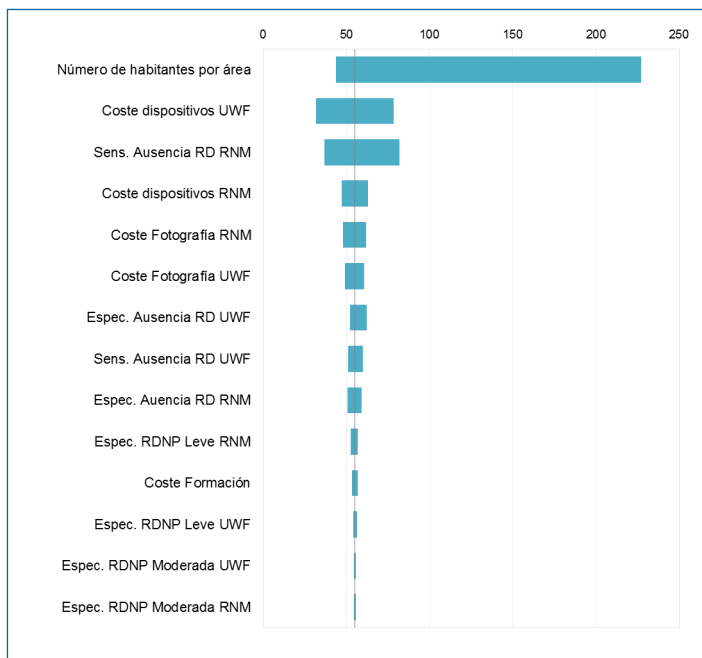
De acuerdo con las simulaciones producidas, se observa que las variables más influyentes en el ICER son el número de habitantes por área sanitaria, el coste de los dispositivos UWF y la sensibilidad_e del dispositivo RNM para detectar ausencia de RD.

Tabla 19. Análisis de sensibilidad de la razón coste-efectividad incremental (ICER) del cribado de RD con dispositivos RNM vs. UWF en Oftalmología

Variable	Intervalo	ICER (€ 2016)	
		Lim. inferior	Lim. superior
Costes			
Coste de equipo RNM (CAE 2016)	1.907,67 a 5.723,00 €	63,15	47,06
Coste de equipo UWF (CAE 2016)	5.497,86 a 16.493,59 €	31,92	78,29
Fotografía RNM	0,66 a 1,97 €	62,05	48,16
Fotografía UWF	0,55 a 1,64 €	49,33	60,88
Visualización	0,70 a 2,09 €	55,11	55,11
Formación a profesionales AP	0,30 a 0,45	53,53	56,69
Número de habitantes por sector	50.000 a 250.000	227,42	43,62
Sensibilidad			
RNM			
Ausencia de RD (Sensibilidad _e)	83% a 93%	36,98	81,87
RDNP leve	44% a 65%	54,75	55,44
RDNP moderada	54% a 87%	54,99	55,20
RDNP grave	36% a 79%	55,10	55,12
STDR	71% a 92%	55,10	55,11
UWF			
Ausencia de RD (Sensibilidad _e)	98% a 100%	60,01	50,94
RDNP leve	74% a 90%	55,40	54,88
RDNP moderada	79% a 91%	55,15	55,07
RDNP grave	34% a 77%	55,12	55,10
STDR	70% a 89%	55,11	55,11
Especificidad			
RNM			
Ausencia de RD (Especificidad _s)	76% a 90%	50,52	59,14
RDNP leve	82% a 92%	52,78	56,78
RDNP moderada	91% a 97%	54,55	55,67
RDNP grave	98% a 100%	55,01	55,11
STDR	98% a 100%	55,08	55,14
UWF			
Ausencia de RD (Especificidad _s)	84% a 99%	62,17	52,15
RDNP leve	92% a 97%	56,35	54,31
RDNP moderada	91% a 97%	55,86	54,74
RDNP grave	95% a 99%	55,21	55,01
STDR	93% a 98%	55,23	55,08

ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio – Ratio Coste-Efectividad Incremental;
RNM: Retinógrafo No Midriático; UWF: Sistema de campo ultra-amplio (ultra-wide field);
CAE: Coste Anual Equivalente; RD: Retinopatía Diabética; RDNP: Retinopatía Diabética No Proliferativa; STDR: Sight-Threatening Diabetic Retinopathy – Retinopatía Diabética que amenaza la vista; Sensibilidad_e: Valor de la especificidad para detectar ausencia de RD mediante el dispositivo analizado; Especificidad_s: Valor de la sensibilidad para detectar cualquier grado de RD mediante dispositivo analizado.

Figura G. Representación gráfica del análisis de sensibilidad (diagrama de tornado) para las diferentes variables seleccionadas*



ICER = 55,11

*: Las variables que no se muestran gráficamente tenían una variabilidad por debajo de 1€/caso correctamente cribado.

Los resultados del análisis de sensibilidad para el impacto presupuestario se muestran en la Tabla 20. Si se decidiera sustituir los dispositivos RNM por UWF con una tasa de renovación del 25% frente a la sustitución de todos los equipos, se produciría un impacto presupuestario el primer año de 400.718 € (1,30 € por paciente cribado, siendo un 25% de los pacientes cribados mediante UWF y el restante 75% mediante RNM), es decir, no todos los pacientes serían usuarios de la técnica desde el primer momento. Esto supondría un ahorro de 1.202.154 € el primer año (2016), 778.741 € el segundo año (2017) y 378.497 € el tercero (2018). El impacto presupuestario llegaría a igualarse con el entorno 1 en el año 2019, cuando la adquisición de la tecnología se vería completada.

**Tabla 20. Análisis de sensibilidad del impacto presupuestario.
Entorno 2 (€ del año corriente).**

	2016	2017	2018	2019	2020
IMPACTO PRESUPUESTARIO	-400.718	-778.741	-1.135.491	-1.472.320	-1.432.408
Diferencias entre entornos	1.202.154	778.741	378.497	0	0

Impacto presupuestario. Escenario 1 – Escenario 2 (entorno 2). Entorno 2: Tasa de reemplazo de la tecnología de un 25% anual.

Diferencias entre entornos: Impacto presupuestario entorno 1 – Impacto presupuestario entorno 2.

Discusión

Inicio y periodicidad del cribado

Existe variabilidad en las propuestas realizadas por los distintos investigadores para el momento óptimo de inicio del cribado de la RD en pacientes con DM. Ello se puede deber a los distintos criterios utilizados para determinar cuándo está indicado iniciar el cribado. Algunos autores consideran que cualquier grado de RD es criterio para establecer el momento adecuado de inicio del cribado, proponiendo el primer año e incluso antes si coexisten factores de riesgo⁶⁵ y otros autores cuestionan el valor de la identificación de una persona con DM y un grado de RD leve. Estos, consideran la necesidad de hacer más énfasis en aquellos grados de RD que amenazan la visión y que son subsidiarios de recibir tratamiento, con propuestas que retrasan el inicio hasta los 5 años o los 15 años de edad en personas con DM1⁶⁶. Cho et al. 2011 proponen el inicio del cribado en pacientes con DM1 a los 2 años del diagnóstico⁵⁷, a diferencia de lo que proponen otros autores⁶⁶. Puede que esta propuesta de inicio a los 2 años se deba al seguimiento que hacen de sus pacientes que llega solo a los 5 años y al hecho de que tengan en cuenta la RD temprana, definida como la presencia de, al menos, un microaneurisma⁵⁷ y que otros autores no le dan a esta etapa evolutiva relevancia clínica⁶⁶.

Se observa que las publicaciones seleccionadas ofrecen tanto para el inicio como para la periodicidad del cribado de la RD, propuestas heterogéneas. Puede deberse al número de nuevos casos con RD que cada uno de los sistemas en los que se realizan los estudios están dispuestos a aceptar (habitualmente inferior al 5%) en el siguiente episodio de cribado. Los trabajos encontrados emplean distintos criterios para definir el grado de RD subsidiario de recibir tratamiento. Así, unos estudios consideran la existencia de cualquier grado de RD (R1+)^{59,67} para proponer una frecuencia del cribado cada 6 meses, algunos estudios señalan la RD moderada no proliferativa y los estados siguientes como aquellos susceptibles de ser derivados para que sean reevaluados en oftalmología⁶² y otros señalan la etapa de RD proliferativa la susceptible de tratamiento y, por tanto, objeto de su investigación. En este último caso, sus conclusiones se infieren a partir de las probabilidades calculadas de evolución, de cualquiera de los estados previos, al de RD proliferativa⁶¹.

En personas con DM1, la edad de aparición de la DM y su influencia posterior en la aparición de complicaciones es controvertida. Así, investiga-

dores como Cho et al. 2011, proponen que en población con diagnóstico de DM1 en la adolescencia, el inicio del cribado se realice a partir de los dos años tras el diagnóstico⁵⁷. Mientras algunos investigadores han observado que la aparición de la DM1 en los 5 primeros años de vida puede tener un efecto protector frente a la RD, otros refieren que dicho efecto desaparece con la progresión de la enfermedad, otros investigadores manifiestan no haber observado dicho efecto y otros que, a mayor edad al diagnóstico, se incrementa el riesgo de derivar en RD⁶⁸. A medida que evoluciona la DM de pacientes con DM1, el riesgo de desarrollar RD se incrementa de manera estadísticamente significativa⁶⁹.

Los estudios seleccionados proponen un inicio del cribado de la RD en personas con DM1 cada dos años⁵⁷, y para personas con DM2, en el momento del diagnóstico o a partir de los 2 años del diagnóstico^{56,58}. El trabajo de Bek et al. 2009 es una excepción que presenta un diseño distinto al resto, dado que realizan una búsqueda pro-activa de pacientes con DM2 mediante la identificación de personas de riesgo a través de un cuestionario y, aquellas con un riesgo elevado de padecer DM2 se les ofreció la posibilidad de realizar un cribado para DM2 mediante la determinación de glucemia y HbA1c. A las personas identificadas con DM2 se les realizó una retinografía, poniendo de manifiesto que la prevalencia de RD susceptible de ser tratada era inferior al 1%, motivo por el proponen un sistema de detección de la DM2 en personas que acuden al Sistema Sanitario y que son diagnosticados en la práctica médica habitual, siendo entonces personas susceptibles de realizarles un cribado para la RD⁵⁵. En el caso de personas con DM1, otros autores proponen un inicio a partir de los 15 años de edad o a partir de los 5 años de evolución de la enfermedad, salvo la sospecha o constatación de factores que puedan acelerar la aparición de RD grave⁶⁶.

El cribado de la RD en años alternos puede ser seguro y efectivo en personas con diabetes sin RD previa. Esta idea es apoyada por otros investigadores que destacan también que el desarrollo de RD puede verse acelerado si concurren uno o varios factores de riesgo, determinados por el tipo y duración de la diabetes, los niveles de HbA1c, presión arterial sistólica, sexo, la presencia de RD y el grado previo de RD⁷⁰⁻⁷² o la edad de inicio de la DM, siendo mayor el riesgo de derivar en RD si el inicio es antes de los 40 años de edad⁷³. En poblaciones seleccionadas como los veteranos de guerra de EEUU con diagnóstico de DM2, se observa que, sin otro factor de riesgo, la periodicidad del cribado cada dos años, en lugar de realizarla anualmente, no incrementa los casos de pérdida de visión, al menos durante los 10 primeros años de seguimiento⁷⁴. Con este modelo bienal, se pueden reducir hasta en un 39,5% las visitas comparado con un modelo anual⁷⁵.

Los estudios de coste-efectividad muestran resultados inconsistentes según Taylor et al. 2016, pero como los propios autores describen, en personas sin RD o RD leve, el cribado bienal es coste-efectivo, sin que se incremente el riesgo de pérdida de visión y con una reducción de costes en torno al 25%. Cuando abordan la periodicidad del cribado en personas con RD con mayor grado de evolución, es cuando encuentran la inconsistencia referida, en la que distintos autores proponen intervalos de tiempo entre 6 y 30 meses³⁶. Scotland et al. consideran coste-efectivo el intervalo de tiempo entre episodios de cribado de 2 años para personas con DM sin RD previa aunque exponen sus dudas para personas con DM1, dado que suelen ser personas con mayor duración de la enfermedad y expuestas, por tanto, a un mayor riesgo de acabar desarrollando RD⁴⁰. Algunos autores consideran coste-efectivo el cribado bienal, teniendo presente el medio, habitualmente en países de ingresos elevados. Cuando la periodicidad del cribado se traslada a zonas con moderados o bajos ingresos, la periodicidad de los episodios de cribado coste-efectivo es aquella que se realiza cada 4 años, como es el caso de China con un umbral de coste-efectividad del año 2014 de 7.485 \$/QALY, modificado por la edad de inicio de la DM2 en las personas. Así, para personas con diagnóstico de DM2 a edades inferiores a los 40, la periodicidad del cribado es coste-efectiva cada 3 años y si el momento del diagnóstico se sitúa en los 65 años o más, cada 10 años³⁹.

Las guías de práctica clínica recomiendan **iniciar** el cribado de la RD en personas con DM2 en el momento del diagnóstico^{76,77}. En el caso de personas con DM1 en Latinoamérica⁷⁷ y en nuestro medio⁷⁸ a partir de los 5 años tras el diagnóstico o a partir de la pubertad⁷⁸. En Malasia, se recomienda iniciar el cribado a los 3 años del diagnóstico en adultos y a los 9 años de edad (con 5 años de duración de la enfermedad) o a los 11 años (si la duración de la enfermedad es de 2 años o más) en niños y niñas. Las guías en India y Sudáfrica no especifican el momento en el que debe iniciarse el cribado en personas con DM1⁷⁷. En cuanto a la **periodicidad**, las guías en India recomiendan, al menos, un cribado anual para todas las personas con DM, mientras que en Sudáfrica, Malasia y Latinoamérica se recomienda cada año o dos años en personas sin RD y riesgo bajo y, en nuestro medio, para las personas con DM2 cada 3 años o cada 2 años si hay presencia de RD leve no proliferativa⁷⁸ o en personas con DM1 cada 2 ó 3 años si no hay RD en la exploración basal⁷⁹.

Pero, ¿qué opinan las personas con DM cuando se les pregunta si estarían dispuestas a incrementar la duración de tiempo entre dos episodios de cribado a 2 ó 3 años? A partir de una muestra de 600 personas galesas (Reino Unido) con DM en un programa de cribado de la RD, 507 (84,5%) consideran que en el programa de cribado, se les deberían explorar los ojos

anualmente. Por otra parte, 390 (65%) aceptarían una periodicidad de cribado de 2 ó 3 años si las pruebas científicas muestran que ello es seguro, mientras que 197 (32,8%) no consideran dicho cambio aceptable de ningún modo⁸⁰.

Evaluación económica

La pérdida de visión como complicación de la diabetes puede prevenirse en el 98% de los casos mediante el adecuado manejo de ésta y la exploración regular de los ojos. El control de las cifras de glucemia y presión arterial en población diabética, puede reducir la progresión e incidencia de RD y EM. Una vez identificadas las primeras lesiones, la fotocoagulación con láser y la inyección de fármacos con factor de crecimiento endotelial antivascular, pueden, además, evitar la pérdida de la visión. Por tanto, la detección temprana de la RD o el EM mediante programas de cribado con una derivación adecuada, son esenciales para preservar la visión en personas con DM⁷.

Dentro de un programa de cribado, en el manejo del paciente diabético, el objetivo esencial se dirige a descartar la presencia de RD, por lo que parece razonable utilizar aquella prueba que ofrezca resultados con el menor valor posible de falsos negativos⁸¹.

La técnica UWF ofrece mayor exactitud diagnóstica que el RNM para la clasificación correcta de pacientes diabéticos susceptibles de padecer RDNP leve o moderada, lo que significa que en una hipotética población de 100.000 personas diabéticas, de entre las personas diabéticas que previsiblemente tendrían una RDNP leve y RDNP moderada, con UWF se clasificarían correctamente 644 (0,6%) y 47 (0,05%) personas más, respectivamente. Todas ellas con lesiones de menor gravedad que no presentan un riesgo incrementado de pérdida de visión, ni de una intervención inmediata. Se trata, por tanto, de personas con un riesgo de progresión inferior al 5% que pueden ser identificadas en las siguientes rondas de cribado³⁶. Por el contrario, en la misma hipotética población, de entre las personas diabéticas que previsiblemente podrían tener una RDNP grave o STDR, es decir, aquellas con un riesgo de progresión elevado de pérdida de visión y que precisan tratamiento inmediato, con el RNM se clasifican adecuadamente a 26 (0,03%) y 11 (0,01%) personas más respectivamente.

A lo anterior, se añade que la instalación de dispositivos UWF en sustitución de los actuales RNM en Atención Primaria tendría un mayor coste, tanto realizando la sustitución en un único tiempo como si esta se realizara de manera progresiva en 4 años (sustitución del 25% de los equipos al año).

El ICER indica que la correcta clasificación de un paciente adicional con UWF vs. RNM tendría un coste de 55,11€, fundamentalmente a expensas de identificar pacientes diabéticos libres de RD (verdaderos negativos), característica que se solicita a pruebas confirmatorias de diagnóstico y no de cribado.

Existen particularidades a la hora de realizar evaluaciones económicas de dispositivos médicos, como son el proceso de aprendizaje (*learning curve*) en el uso de una nueva tecnología, la necesidad de formación para los profesionales que realizan las pruebas o las posibles variaciones en el precio a lo largo de la vida útil de los dispositivos⁸². La variabilidad en fiabilidad diagnóstica influye fuertemente en el coste-efectividad; esta variabilidad inicial podría ajustarse e igualarse entre las distintas estrategias de cribado cuando los profesionales adquieran experiencia.

A efectos de implementación, el análisis de sensibilidad determinístico indica que el número de habitantes en un área sanitaria y, por extensión, el número de pacientes cribados afecta al ratio coste-efectividad incremental, es decir, en áreas poco pobladas la adquisición de dispositivos UWF sería mucho más costosa por cada paciente correctamente cribado. Se estima que en áreas sanitarias de 50.000 habitantes el ICER ascendería a 227,42 €/caso correctamente cribado. Por otro lado, el coste de los dispositivos UWF también tiene impacto en el ICER, oscilando entre 31,92€ y 78,29€/caso correctamente cribado cuando el coste anual (CAE 2016) es de 5.497,86€ y 16.493,59€, respectivamente. Desde un punto de vista presupuestario, la sustitución del 25% de los RNM por UWF a lo largo de un periodo de 4 años, supondría un ahorro el primer año de 1.202.154€ igualándose el coste presupuestario a los 4 años, respecto a la alternativa de sustitución de todos los dispositivos el primer año. Este tipo de estrategia de reemplazo escalonado puede ofrecer ventajas relacionadas con el aprendizaje de los profesionales en el uso de la técnica y detección de posibles implicaciones organizativas con respecto a la nueva tecnología, que sería de interés en los siguientes años de implantación.

El presente análisis tiene algunas limitaciones relacionadas con diferentes aspectos. El horizonte temporal establecido es el momento del diagnóstico, por lo que no contempla los costes y resultados en el largo plazo relacionados con la evolución de la RD en los pacientes cribados. Las variables de efectividad utilizadas no han sido medidas finales de salud (años de vida ganados, o QALYs), sino el número de casos correctamente detectados. Esto hace que la interpretación de los resultados no sea completa, al no contar con un umbral o valor de referencia. La perspectiva del análisis adoptada ha sido la del SNS, la cual sólo incluye costes sanitarios directos,

sufragados por el propio sistema, sin tener en cuenta los costes que recaen sobre los pacientes (desplazamientos, necesidad de cuidados formales e informales en fases graves de la RD, etc.).

En general, los análisis de evaluación económica realizados mediante modelos de decisión incluyen parámetros extraídos de múltiples fuentes de información, pudiendo comprometer la validez externa y la cercanía a la realidad. Los estimadores de fiabilidad diagnóstica se obtuvieron de diversos estudios^{50,52-54}, aunque no se tomaron las distribuciones de los pacientes para cada técnica diagnóstica utilizada, debido a que en la mayoría de los casos, el origen de la población era de atención especializada. Para la ausencia de lesiones de RD y los distintos niveles de gravedad analizados, la distribución de la tabla 2x2 se halló, mediante un enfoque bayesiano⁴², y cuya variable de prevalencia se obtuvo del estudio de Rodríguez-Poncelas et al. 2015⁴⁷, ya que sus pacientes provienen de atención primaria y, por tanto, se asemejan a la población susceptible de cribado de RD en nuestro medio.

En este tipo de casos, tanto el análisis de sensibilidad, la descomposición del modelo en múltiples parámetros y la utilización de fuentes de información accesibles son medios que contribuyen a reducir la incertidumbre y facilitan que el análisis pueda ser reproducido con diferentes valores que se aproximen de manera más exacta a las realidades de cada ámbito.

Conclusiones

1. En personas con nuevo diagnóstico de DM1, el primer episodio de cribado de la RD puede iniciarse entre los 2 y 5 años tras el diagnóstico de la enfermedad. La decisión puede adoptarse teniendo en cuenta la edad de la persona en el momento del diagnóstico y la coexistencia de factores de riesgo que puedan acelerar la evolución hacia una RD que requiera tratamiento, como puede ser un mal control de la glucemia.
2. En personas con nuevo diagnóstico de DM2, el primer episodio de cribado de la RD puede iniciarse en el momento del diagnóstico o antes de los primeros 2 años tras el diagnóstico.
3. En personas con DM1 o DM2, la periodicidad de los episodios de cribado puede extenderse, de manera general a dos años. Atendiendo a la situación de cada persona, en personas con riesgo alto de desarrollar RD, la periodicidad entre episodios de cribado puede ser inferior a los dos años y si se trata de personas con riesgo bajo, la periodicidad entre episodios de cribado puede extenderse a los 4 ó 5 años.
4. El uso del RNM muestra una mayor exactitud diagnóstica, frente al uso del UWF, para la clasificación correcta de pacientes diabéticos en estadios avanzados de RD (RDNP grave y STDR). En poblaciones con menor riesgo de pérdida de visión, el uso de UWF ofrece mayor exactitud diagnóstica, a expensas de identificar más personas diabéticas sin lesiones de RD (verdaderos negativos).
5. Con las pruebas actuales, la tecnología UWF no constituye la tecnología de elección para formar parte de un programa de cribado cuyo objetivo es la identificación de personas diabéticas con RD.
6. La incorporación al programa de cribado de RD en el SNS de la tecnología UWF supondría un coste algo superior a 55€ por paciente correctamente clasificado, respecto al uso de los RNM. En sectores sanitarios con un número de habitantes reducido (50.000 habitantes) y manteniendo constantes el resto de variables, el coste podría ascender hasta los 227,42€ por paciente correctamente clasificado.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Búsqueda general:

Pubmed:

- #1 “diabetic retinopathy”[Mesh]
- #2 (diabetes[tiab] OR diabetic[tiab]) AND (retina[tiab] OR retinal[tiab] OR retinopathy[tiab] OR retinopathies[tiab])
- #3 “mass screening” [MeSH] OR “early diagnosis” [Mesh]
- #4 “diagnosis” [tiab] OR “screening” [tiab] OR (“mass” [tiab] AND “screening” [tiab]) OR “mass screening” [tiab] OR “early detection” [tiab] OR “early diagnosis” [tiab]
- #5 “Time Factors” [Mesh] OR “Risk Assessment” [Mesh] OR “Delayed Diagnosis” [Mesh] OR “Risk Factors” [Mesh]
- #6 “time factor” [tiab] OR “time factors” [tiab] OR “risk assessment” [tiab] OR “risk assessments” [tiab] OR “delayed diagnosis” [tiab] OR “delayed diagnoses” [tiab] OR “late diagnosis” [tiab] OR “late diagnoses” [tiab] OR “screening interval” [tiab] OR “screening intervals” [tiab] OR “risk factors” [tiab] OR “risk factor” [tiab] OR “screening frequency” [tiab]
- #7 “Economics” [MeSH] OR “Cost-Benefit Analysis” [MeSH] OR “Costs and Cost Analysis” [MeSH] OR “Cost Savings” [MeSH] OR “health resources” [MeSH] OR “Quality-Adjusted Life Years” [MeSH Terms] OR “cost effectiveness” [TIAB] OR “economics, medical” [MeSH] OR “health economics” [TIAB] OR “Mass Screening/economics” [Mesh] OR “Health Care Costs” [Mesh]
- #8 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7)

Embase:

- #1 'diabetic retinopathy'/exp
- #2 (diabetes: ab, ti OR diabetic: ab, ti) AND (retina: ab, ti OR retinal: ab, ti OR retinopathy: ab, ti OR retinopathies: ab, ti)
- #3 'screening': ab, ti OR 'screening'/exp OR 'diagnosis': ab, ti OR 'diagnosis'/exp OR diagnosis:ab,ti OR early detection: ab, ti OR 'early diagnosis'/exp OR 'early diagnosis': ab, ti
- #4 'time factor': ab, ti OR 'time factors'/exp OR 'time factors': ab, ti OR 'risk assessment'/exp OR 'risk assessment': ab, ti OR 'risk assessments': ab, ti OR 'delayed diagnosis'/exp OR 'delayed diagnosis': ab, ti OR 'delayed diagnoses': ab, ti OR 'late diagnosis': ab, ti OR 'late diagnoses': ab, ti OR 'screening interval': ab, ti OR 'screening intervals': ab, ti OR 'risk factors'/exp OR 'risk factors': ab, ti OR 'risk factor'/exp OR 'risk factor': ab, ti OR 'screening frequency': ab, ti
- #5 'health care cost'/exp OR 'health care cost': ab, ti OR 'health economics'/exp OR 'health economics': ab, ti OR 'economics'/exp OR economics: ab, ti
- #6 (#1 OR #2) AND #3 AND (#4 OR #5)

Cochrane:

- #1 MeSH descriptor: [Diabetic Retinopathy] explode all trees
- #2 (Diabetes or diabetic) and (retina or retinal or retinopathy or retinopathies): ti, ab, kw (Word variations have been searched)
- #3 MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees
- #5 Diagnosis or screening or "early detection" or "early diagnosis": ti, ab, kw (Word variations have been searched)
- #6 #1 or #2
- #7 #3 or #4 or #5
- #8 #6 and #7

CRD:

- 1 MeSH DESCRIPTOR diabetic retinopathy EXPLODE ALL TREES
- 2 (Diabetes OR diabetic) AND (retina OR retinal OR retinopathy OR retinopathies)
- 3 MeSH DESCRIPTOR Mass Screening EXPLODE ALL TREES
- 4 MeSH DESCRIPTOR Early Diagnosis EXPLODE ALL TREES
- 5 (Diagnosis OR screening OR “early detection” OR “early diagnosis
- 6 #1 OR #2
- 7 #3 OR #4 OR #5
- 8 #6 AND #7

ISI Web of knowledge:

- #1 TS = (“Diabetic Retinopathy”) OR TI = (“Diabetic Retinopathy”)
- #2 TI = (Diagnosis OR screening OR “early detection” OR “early diagnosis”)
- #3 (#1 AND #2)

Refinado por: Idiomas: (ENGLISH OR PORTUGUESE OR FRENCH OR SPANISH) AND Tipos de document: (ARTICLE OR CLINICAL TRIAL OR REVIEW) AND Bases de datos: (CCC OR WOS)

IME:

- #1 Título en español = “retinopatía diabética”,
- #2 Título en español = “diagnóstico, cribado, detección”
- #3 (#1 AND #2)

Clinical Trials:

“Diabetic Retinopathy” AND (Diagnosis OR screening OR “early detection” OR “early diagnosis”)

Current Controlled Trials, International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (ISRCTN):

“Diabetic Retinopathy” AND (Diagnosis OR screening OR “early detection” OR “early diagnosis”)

International Clinical Trials (WHO):

“Diabetic Retinopathy” AND (Diagnosis OR screening OR “early detection” OR “early diagnosis”)

European Union Clinical Trials Register:

“Diabetic Retinopathy” AND (Diagnosis OR screening OR “early detection” OR “early diagnosis”)

Registro español de estudios clínicos:

retinopatía diabética

Búsqueda específica sobre fiabilidad diagnóstica de equipos de campo ultra-amplio:

Pubmed:

- #1 “diabetic retinopathy”[Mesh]
- #2 (diabetes[tiab] OR diabetic[tiab]) AND (retina[tiab] OR retinal[tiab] OR retinopathy[tiab] OR retinopathies[tiab])
- #3 “mass screening”[MeSH] OR “early diagnosis”[Mesh]
- #4 “diagnosis” [tiab] OR “screening” [tiab] OR (“mass” [tiab] AND “screening” [tiab]) OR “mass screening” [tiab] OR “early detection” [tiab] OR “early diagnosis” [tiab] OR photograph*[tiab] OR imag*[tiab] OR camera[tiab] OR fundus[tiab] OR mydria*[tiab] OR nonmydria* OR dilat*[tiab] OR undilat*[tiab] OR OPTOS*[tiab] OR OPTOMAP*[tiab] OR WIDE-FIELD [tiab] OR WIDEFIELD [tiab] OR “ULTRA WIDE FIELD” [tiab] OR “ULTRA-WIDE-FIELD” [tiab] OR “ULTRA-WIDEFIELD” [tiab] OR “ULTRA-WIDE FIELD” [tiab]

#5 7-field[tiab] OR 7 field[tiab] OR seven-field[tiab] OR sevenfield[tiab] OR seven*[tiab] OR 7F [tiab] OR 7F-ETDRS [tiab] OR 7F ETDRS

(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND #5

Embase:

#1 'diabetic retinopathy'/exp

#2 (diabetes: ab, ti OR diabetic: ab, ti) AND (retina:ab,ti OR retinal: ab, ti OR retinopathy: ab, ti OR retinopathies: ab, ti)

#3 'screening': ab, ti OR 'screening'/exp OR 'diagnosis': ab, ti OR 'diagnosis'/exp OR diagnosis: ab, ti OR early detection: ab, ti OR 'early diagnosis'/exp OR 'early diagnosis': ab, ti OR photograph*: ab, ti OR imag*: ab, ti OR camera: ab, ti OR fundus: ab, ti OR mydria*: ab, ti OR nonmydria* OR dilat*: ab, ti OR undilat*: ab, ti OR OPTOS*: ab, ti OR OPTOMAP*: ab, ti OR WIDE-FIELD: ab, ti OR WIDEFIELD: ab, ti OR "ULTRA WIDE FIELD": ab, ti OR "ULTRA-WIDE-FIELD": ab, ti OR "ULTRA-WIDEFIELD": ab, ti OR "ULTRA-WIDE FIELD": ab, ti

#4- 7-field: ab, ti OR 7 field: ab, ti OR seven-field: ab, ti OR sevenfield: ab, ti OR seven*: ab, ti OR 7F: ab, ti OR 7F-ETDRS: ab, ti OR 7F ETDRS

((#1 OR #2) AND #3 AND #4

Anexo 2. Tablas de síntesis de la evidencia de estudios sobre DM e inicio del cribado de la RD

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Bek et al. 2009⁵⁵. Dinamarca</p>	<p>Diseño: Serie de casos</p> <p>Objetivos: Describir la aparición de retinopatía diabética (RD) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) detectada mediante cribado y los parámetros clínicos asociados a la RD, en dos regiones danesas.</p> <p>Periodo de realización: No informado</p>	<p>Número de participantes / grupo: 12.708 personas (2 Condados), 763 pacientes con Dgco de DM2 y 708 participan en seguimiento</p> <p>Características participantes: Pacientes diagnosticados de DM2 mediante cribado y que cumplen criterios de la OMS (2 pruebas de TTOG alteradas en días diferentes). Edad entre 40 y 69 a.</p>	<p>Intervención: Si dgco, de DM2 se remite a Oftalmología de centros hospitalarios. Determinación de presión arterial (PA) mediante manguito. Tres determinaciones (media de las dos últimas). Extracción de sangre para determinar HbA1c (x cromatografía líquida), Determinación de peso, talla y perímetro de la cintura.</p> <p>Periodo de seguimiento: No aplica</p> <p>Número de pérdidas: 55 de 763 pacientes con dgco de DM2 no participan en seguimiento. Datos oftalmológicos de SÓLO 670 pacientes.</p>	<p>Resultados: 670 pacientes. NO retinopatía: 625 (93,2%) Mínima RD: 40 (6,0%) Leve RD: 4 (0,6%) Moderada RD NO proliferativa: 1 (0,2%) RD grave (no proliferativa), RD proliferativa y no clasificable: 0 Características entre DM con o sin RD (45 vs. 625). No d.e.s. para edad, sexo, agudeza visual. Personas con RD presentan cifras estadísticamente significativas más elevadas de HbA1c ($6,8\pm 0,06$ mmol/L vs, $7,44\pm 0,29$ mmol/L; $p=0,04$) y de presión arterial sistólica ($149\pm 0,95$ mmHg vs, $157\pm 3,62$; $p=0,04$) y diastólica ($88\pm 0,51$ mmHg vs, $92\pm 1,9$; $p=0,04$)</p>	<p>Conclusiones: Los pacientes con DM2 detectada por cribado tienen una baja prevalencia de RD y no presentan lesiones que amenacen la visión. La detección de la RD debe centrarse en aquellos pacientes que ya han sido diagnosticados con DM2 durante la práctica clínica habitual.</p> <p>Comentarios: Estudio TRANSVERSAL cuyo diseño y objetivos son acordes a las conclusiones. Seleccionado SERIE de CASOS por adaptarse mejor, dado que no buscan fiabilidad diagnóstica, sino describir un segmento poblacional.</p> <p>Calidad de la evidencia: Alta</p>

D.e.s.: diferencias estadísticamente significativas

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Preti et al. 2010⁵⁶. Brasil</p>	<p>Diseño: Serie de casos</p> <p>Objetivos: Investigar si el intervalo de tiempo entre el diagnóstico de DM2 y el primer examen de fondo de ojo se relaciona con la presencia y gravedad de la RD.</p> <p>Periodo de realización: Indeterminado. Reclutamiento y pruebas a lo largo de 4 meses, 105 pacientes.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 105 personas</p> <p>Características participantes: Solo se informa que durante 4 meses se reclutan a las personas que acuden al centro y se les pregunta, entre otras cosas, desde cuando tienen el diagnóstico de DM2.</p>	<p>Intervención: Se les facilita cuestionario, Examen de fondo de ojo con lámpara de hendidura con lentes Volk de 78 dioptrías, realizado por oftalmólogo tras midriasis con fenilefrina 10% y tropicamida 1%. Diagnóstico retinopatía según American Academy of Ophthalmology (AAO).</p> <p>Periodo de seguimiento: No aplica</p> <p>Número de pérdidas: No pérdidas</p>	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14,28% (15/105) no tienen signos de RD • 28,57% (30/105) presentan RD leve no proliferativa • 17,14% (18/105) tienen RD moderada no proliferativa • 4,76% (5/105) presentan RD grave o muy grave • 35,24% (37/105) RD proliferativa • 57,14% (60/105) de los pacientes se les ha practicado tratamiento con fotocoagulación con láser. <p>Establecen examen de fondo de ojo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ADECUADO: realizado en el primer año tras diagnóstico de DM2 2. INADECUADO: realizado más allá del primer año tras diagnóstico de DM2 <ul style="list-style-type: none"> • 18% pacientes prueba de fondo de ojo ADECUADA • 82% pacientes prueba de fondo de ojo INADECUADA (calculado de tabla 2) 	<p>Conclusiones: “Este estudio muestra una relación estadísticamente significativa entre el intervalo de tiempo desde el diagnóstico de DM2 y el primer examen de fondo de ojo y la severidad de la RD”.</p> <p>Comentarios: Realmente se trata de estudio transversal, pero no aplica analizarlo como de pruebas diagnósticas. Se desconoce origen de las personas participantes. Las conclusiones no guardan relación con los resultados mostrados. Hay un gran porcentaje de personas sin un examen de fondo de ojo (FO) en el primer año tras diagnóstico de DM2, Tabla 1 muestra resultados del FO realizado en los 5 primeros años, entre 5 y 10 años y más allá de los 10 años tras diagnóstico de DM2. Tabla 2 muestra la adecuación o no de la práctica del examen de FO según el tiempo transcurrido desde el que se le realizó el diagnóstico de DM2. No utilizan los mismos periodos de tiempo.</p> <p>Calidad de la evidencia: Baja</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Cho et al. 2011⁵⁷. Australia</p>	<p>Diseño: Serie de casos.</p> <p>Objetivos: Identificar factores o condiciones de riesgo de RD en los 5 años tras diagnóstico de DM1 en adolescentes Identificar la existencia de un umbral de duración en los primeros 5 años de diagnóstico en el que es más probable que se detecten complicaciones.</p> <p>Periodo de realización: 1990 a 2006</p>	<p>Número de participantes / grupo: 819 pacientes</p> <p>Características participantes: DM1 entre 11 y 17 a. con duración mínima de la DM de 2 a. de un registro hospitalario.</p> <p>Mediana edad: 14,5 a, <i>Rango edad:</i> entre 11 y 17 a.</p> <p>Duración mediana de la DM1: 4 a, <i>Rango:</i> entre 2 y 5 años.</p> <p>Rango edad al diagnóstico: entre 6,1 y 14,9 a.</p>	<p>Intervención:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fotografía de fondo de ojo estereoscópica de 7 campos, Lesiones de retina acordes a la clasificación de Airline House realizadas por oftalmólogo Nefropatía temprana como elevación media de la excreción urinaria de albúmina (EUA) > ó = 7,5 microgramos/min y microalbuminuria como EUA > ó = 20 microgramos/min en, al menos, dos de tres muestras de orina recogida durante la noche Función de nervios periféricos: umbral térmico en pie izquierdo y umbral de vibración en maléolo izquierdo y dedo gordo pie izquierdo HbA1c: cromatografía líquida, Presión arterial: presión con manguito. <p>Periodo de seguimiento: Se evalúa periodo de 17 años (de 1990 a 2006), Revisan historias de pacientes con DM1 de + de 2 a. de evolución</p> <p>Número de pérdidas: No</p>	<p>Resultados: RD temprana (presencia de al menos un microaneurisma o hemorragia) en un periodo de 17 a. es de 9% (65/689) en personas con una evolución de la enfermedad de entre 2 y 5 años Si duración de la DM1 > a 5 años, la prevalencia a lo largo de los 17 años es del 10% (79/790)</p> <p>Prevalencia de RD temprana por periodos de tiempo: T1 (1990-1994) = 16%; T2 (1995-1998) = 14%; T3 (1999-2002) = 7%; T4 (2003-2006) = 7%,</p>	<p>Conclusiones: La presencia de complicaciones de la diabetes en adolescentes con DM1, de duración entre 2 y 5 años no es infrecuente (entre ellas la retinopatía temprana). No observan una tendencia en la incidencia de complicaciones entre los 2 y 5 años tras el diagnóstico de DM1. Proponen el inicio del cribado de RD en adolescentes con DM1 a partir de los 2 años tras el diagnóstico.</p> <p>Comentarios: Preparan un modelo de regresión, pero de aplicación exclusivamente en su medio. Analizan los 4 periodos de tiempo que han creado de duración de 17 años. Validez externa de esta información está comprometida.</p> <p>Calidad de la evidencia: Media</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Scanlon et al. 2014⁵⁸. Reino Unido</p>	<p>Diseño: Estudios de cohortes, Exposición: momento del examen del fondo de ojo</p> <p>Objetivos: Evaluar la relación entre el retraso en el cribado de la RD tras diagnóstico de DM2 y el grado de RD detectado.</p> <p>Periodo de realización: Casos detectados entre 2005 y 2007</p>	<p>Número de participantes / grupo: Todos DM2: 8020 pacientes, Cribado en:< 6 meses: 3569 p. Entre 6 y 11 m: 2361 p. Entre 12 y 17 m: 1058 p. Entre 18 y 23 m: 366 p. Entre 24 y 35 m: 428 p. > ó = 36 m (3 años): 238 p</p> <p>Características cohorte expuesta: Todos los pacientes se pueden agrupar por el espacio de tiempo de exposición.</p> <p>Características cohorte no expuesta: Ns/No aplicable</p>	<p>Factor de exposición: Imágenes digitales de retina graduadas por equipo de calidad, Ambos ojos, Con midriasis, Escala de gravedad de la Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).</p> <p>Tipo de Comparación: Tiempo transcurrido entre diagnóstico de DM2 y examen de fondo de ojo y existencia de RD que deba ser remitida a oftalmología.</p> <p>Periodo de seguimiento: 5 años y medio</p> <p>Pérdidas: nº / grupo: Ns/No aplicable</p>	<p>Resultados: Todos DM2: 8020 pacientes Cribado en: < 6 meses: 44,5% de las personas diagnosticadas de DM2 Entre 6 y 11 m: 29,4% de las personas diagnosticadas de DM2 Entre 12 y 17 m: 13,2% de las personas diagnosticadas de DM2 Entre 18 y 23 m: 4,6% de las personas diagnosticadas de DM2 Entre 24 y 35 m: 5,3% de las personas diagnosticadas de DM2 > ó = 36 m (3 años): 3,0% de las pers diagnosticadas de DM2</p> <p>Relación estadísticamente significativa entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de DM2 y la primera prueba de cribado con la gravedad de la RD (p = 0,0004)</p> <p>A mayor tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico, mayor probabilidad de encontrar una RD a remitir a especialista.</p> <p>RD derivable con cribado en: < 6 meses: 2,3% 6 a 11 m: 3,0 % 12 a 17 m: 3,2 % 18 a 23 m: 3,0% 24-35 m: 3,7% > ó = 36 m (3 años): 4,2%</p>	<p>Conclusiones: La detección de RD para remitir a especialista es más alta en aquellas personas a las que NO se les examina el fondo de ojo inmediatamente al diagnóstico de DM2.</p> <p>Proponen que toda persona diagnosticada de DM2 sea examinada en los primeros 2 años tras diagnóstico.</p> <p>Comentarios: No presentan intervalos de confianza de las estimaciones realizadas</p> <p>Definen la RD derivable como aquella que presenta RD NO proliferativa moderada o grave (R2), RD proliferativa (R3) o maculopatía (M1).</p> <p>Calidad de la evidencia: Media</p>

Anexo 3. Tablas de síntesis de la evidencia de estudios sobre DM y periodicidad del cribado de la RD

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES /COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Echouffo et al. 2013³⁷.</p>	<p>Objetivos: Identificar la relación entre los intervalos de cribado para la retinopatía diabética y la incidencia de pérdida visual. RRSS. Periodo de búsqueda: Hasta diciembre de 2012. Diseño: Cohortes prospectivas y retrospectivas</p>	<p>Población: Personas diabéticos tipo 1 o tipo 2 que acceden a un programa de cribado para descartar complicaciones de la retinopatía diabética (pérdida de visión o ceguera)</p>	<p>Intervención:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluación de programas de cribado de RD que informan de la incidencia de amenazas para la vista o ceguera en relación al intervalo del cribado. 2. Efectos de la modificación del intervalo de cribado para la RD y el coste y/o coste-efectividad del cribado de RD. 3. Efectos de la modificación del intervalo de cribado para la RD y la incidencia de amenazas para la vista o ceguera. <p>Comparación: Diferentes intervalos de tiempo para el cribado de RD</p>	<p>Nº de estudios y pacientes: 25 estudios, Entre 185 y 57.199 pacientes, Entre 15 y 99 años.</p> <p>Magnitud del efecto: Intervalo de cribado apropiado: entre 1 y 4 años para personas sin RD al inicio del cribado, Tendencia: intervalo > 1 año (tanto en efectividad, seguridad como coste-efectividad)</p>	<p>Conclusiones: Intervalos de cribado superiores a un año, pero no más de 2 años pueden ser efectivos (reducción de la incidencia de alteraciones de la visión y ceguera), seguros y coste-efectivos para personas sin RD en el momento del diagnóstico.</p> <p>Comentarios: La heterogeneidad de los estudios no ha hecho viable la posibilidad de metaanalizar resultados, Los autores son conscientes de sus limitaciones para analizar el potencial sesgo de publicación. <i>Echouffo et al confunden la información que aportan Dasbach et al. 1991, El original habla de evaluación bianual y Echouffo et al. señalan que es bienal.</i></p> <p>Calidad de la evidencia: Media</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Dhillon et al. 2016⁵⁹. Reino Unido</p>	<p>Diseño: Cohortes retrospectiva, Exposición a DM1 y desarrollo o no de RD</p> <p>Objetivos: Describir prevalencia e historia natural de la RD en una cohorte de pacientes con DM1 en edad pediátrica y adolescentes.</p> <p>Periodo de realización: 2008-2010</p>	<p>Número de participantes / grupo: 149 de 189 (78,8%) elegibles con DM1 se les realiza cribado de RD 30 de 149 (20,1%) presentan RD (año 2008)</p> <p>119 de 149 (79,9%) no presentan RD (año 2008)</p> <p>Características cohorte expuesta: DM1 sin RD (año 2008): edad mediana = 14,0; rango entre 7 y 18 a.; varones 53,8%, HbA1c = 8,7 (rango 7,1 a 13,1); duración diabetes (años) = 5,0 (rango 0,2 a 12,5)</p> <p>Características cohorte no expuesta: DM1 con RD (año 2008): edad mediana = 14,5; rango entre 9 y 18 a.; varones 46,7%, HbA1c = 9,1 (rango 7,2 a 14,0); duración diabetes (años) = 7,7 (rango 0,6 a 13,7)</p>	<p>Factor de exposición: Descrito previamente (comparabilidad)</p> <p>Tipo de Comparación: Valores bioquímicos y de evolución de la enfermedad</p> <p>Periodo de seguimiento: 2 años (2009 y 2010)</p> <p>Pérdidas: nº / grupo: No descritas</p>	<ul style="list-style-type: none"> Prevalencia RD (2008) = 30/149 (20,1%). Sin d.e.s. entre DM1 con y sin RD en edad y sexo (2008), DM1 con RD tienen valores promedio más altos de HbA1c ($p=0,02$) y mayor duración de la DM1 ($p<0,001$) (2008) DM1 con RD estable (12/30) entre 2008 y 2010 (HbA1c % promedio y rango): 9,1 (7,2 a 14,0) y 9,2 (7,0 a 14,0) respectivamente DM1 con RD resuelta (10/30) entre 2008 y 2010 (HbA1c % promedio y rango): 9,5 (7,8 a 14,0) y 9,2 (8,7 a 14,0) respectivamente. NO d.e.s. DM1 sin RD que progresa a RD (27/99) entre 2008 y 2010 (HbA1c % promedio y rango): 8,7 (7,2 a 13,1) y 9,0 (6,9 a 14,0) respectivamente. NO d.e.s. DM1 sin RD libre de RD (72/99) entre 2008 y 2010 (HbA1c % promedio y rango): 8,6 (6,3 a 12,2) y 9,0 (6,2 a 14,0) respectivamente. NO d.e.s. 	<p>Conclusiones: Prevalencia de RD fue del 20,1%, Todos ellos con antecedentes de RD Grado R1. Diferencia significativa en la duración de la diabetes y la HbA1C en grupos con y sin RD. En seguimiento a corto plazo, la RD grado 1 es probable que se resuelva en un tercio de los pacientes y se mantenga sin cambios en otro tercio. Niveles altos de HbA1c y larga duración de la DM1 son factores de riesgo significativos para el desarrollo de RD. Apoyan la realización de dos cribados anuales para estos pacientes (DM1 de riesgo alto).</p> <p>Calidad de la evidencia: MEDIA</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Leese et al. 2015⁶⁰. Reino Unido</p>	<p>Diseño: Estudio multicéntrico de cohortes retrospectivas</p> <p>Objetivos: Estimar la tasa de progresión a RD en personas con diabetes que son sometidas a cribados regulares de retina, Explorar las implicaciones potenciales del intervalo de cribado óptimo en diferentes grupos de riesgo.</p> <p>Periodo de realización: Entre 2005 y 2012</p>	<p>Número de participantes / grupo: 354.549 pacientes, Riesgo alto (nivel 1): 20.244</p> <p>Riesgo moderado (nivel 5): 16.679; Riesgo bajo (nivel 9): 242.475</p> <p>DM1 y DM2</p> <p>Características cohorte expuesta: Los niveles de riesgo de RD derivable se definieron, teniendo en cuenta resultados del primer / 2º cribado: nivel 1 como RD en ambos ojos / RD (microaneurismas, hemorragia retiniana, exudados, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study -ETDRS score 20-35)</p> <p>Características cohorte no expuesta: Nivel 5 como RD en un ojo / RD en un ojo Nivel 9 como NO RD / NO RD (ambos episodios de cribado)</p>	<p>Factor de exposición: Desarrollar RD o precisar tratamiento para la RD</p> <p>Tipo de Comparación: Comparación entre riesgos y periodicidad del cribado</p> <p>Periodo de seguimiento: Mediana 3 años (Rango intercuartilico entre 2 años y 4 años)</p> <p>P e r d i d a s : n° / grupo: Ns/No aplicable</p>	<p>Proporción de casos acumulados en los que se desarrolla RD a: Riesgo alto (nivel 1), 7 programas – localizaciones, Aparición de RD derivable a oftalmología: estimador mínimo y máximo (valores mínimos y máximos de los IC95%) 1 año: entre 8,3% y 15,4% (5% a 18,6%) 2 años: entre 13,0% y 28,8% (8,6% a 34,8%) 3 años: entre 16,1% y 40,9% (11,9% a 45,5%) 4 años: entre 20,6% y 46,3% (15,1% a 52,8%)</p> <p>Aparición de RD proliferativa: 1 año: entre 0,28% y 2,42% (0,01% a 4,65%) 2 años: entre 0,56% y 3,98% (0,05% a 8,32%) 3 años: entre 0,78% y 5,45% (0,17% a 12,63%) 4 años: entre 0,86% y 6,38% (0,19% a 11,76%)</p> <p>Riesgo moderado (nivel 5), 7 programas – localizaciones Aparición de RD derivable a oftalmología: 1 año: entre 0,9% y 5,0% (0,1% a 8,3%) 2 años: entre 1,5% y 9,1% (0,4% a 14,0%) 3 años: entre 3,7% y 13,9% (1,6% a 19,05%) 4 años: entre 5,5% y 17,7% (1,9% a 24,5%)</p> <p>Aparición de RD proliferativa: 1 año: entre 0,05% y 0,28% (0,0% a 1,38%) 2 años: entre 0,18% y 0,42% (0,04% a 2,12%) 3 años: entre 0,27% y 0,56% (0,07% a 2,33%) 4 años: entre 0,48% y 0,6% (0,09% a 5,36%)</p> <p>Riesgo bajo (nivel 9), 7 programas – localizaciones Aparición de RD derivable a oftalmología: 1 año: entre 0,1% y 0,6% (0,0% a 0,8%) 2 años: entre 0,3% y 1,3% (0,0% a 1,6%) 3 años: entre 0,4% y 2,4% (0,2% a 3,1%) 4 años: entre 0,6% y 3,6% (0,2% a 4,3%)</p> <p>Aparición de RD proliferativa: 1 año: entre 0,01% y 0,15% (0,0% a 0,35%) 2 años: entre 0,04% y 0,27% (0,01% a 0,63%) 3 años: entre 0,08% y 0,39% (0,01% a 0,86%) 4 años: entre 0,1% y 0,5% (0,03% a 1,7%)</p>	<p>Conclusiones: Pacientes de riesgo bajo, en programas de cribado de calidad, el cribado en intervalos a 2 o 3 años debería ser seguro.</p> <p>Pacientes de riesgo alto, se deberían seguir cada 6 meses.</p> <p>Pacientes de riesgo moderado, intervalos de 1 año.</p> <p>Reduciendo los intervalos de cribado a 2 años para grupos de riesgo bajo e incrementando a 6 meses para los de riesgo alto, se podría obtener una reducción de los episodios de cribado entre un 14 y un 40%.</p> <p>Comentarios: Existe heterogeneidad entre los pacientes de los programas (edad, sexo, raza, control glucémico y de presión arterial).</p> <p>Diferencias en los protocolos de cribado entre programas.</p> <p>Calidad de la evidencia: Media</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Taylor et al. 2016³⁶.</p>	<p>Objetivos: Investigar los efectos de intervalos de cribado más largos (frente a un intervalo anual) en personas con diabetes. RRSS.</p> <p>Periodo de búsqueda: Hasta octubre de 2013.</p> <p>Diseño: Estudios observacionales, estudios económicos, revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias.</p>	<p>Población: Personas con diagnóstico de DM 1 o DM 2. Ambos sexos, De cualquier edad.</p>	<p>Intervención: Intervalos de tiempo de cribado superiores a 1 año. También inferiores a un año.</p> <p>Comparación: Programa de intervalos de cribado de un año.</p>	<p>Nº de estudios y pacientes: 26 estudios.</p> <p>Magnitud del efecto: Cribado anual DM1 y DM2 de bajo riesgo (sin RD, control adecuado de la DM) puede extenderse hasta los 2 años o más (6 estudios). Duración diabetes (8 estudios), uso de insulina (4 estudios), HbA1c elevada (5 estudios), presión sistólica elevada (2 estudios), tratamiento para la hipertensión (1 estudio), son factores de riesgo clínico de progresión a RD. El cribado puede prolongarse 2,9 veces y 1,2 veces para DM1 y DM2 sin incrementar la incidencia de RD. La probabilidad de RD con intervalos de 1 año a 2 años pasa de 0,7% a 1,2% (midriasis y dos campos por ojo) o del 0,05% al 0,25% en varones con 10 años con DM (1 campo por ojo), Mayores porcentajes si hay comorbilidades. Estudios de costo-efectividad sugirieron que el cribado cada 2 años podría ser adoptado de manera segura para aquellos pacientes sin antecedentes o retinopatía leve (4 estudios), sin mayor riesgo de pérdida visual, y esto reduce los costos de cribado en un 25% (1 estudio).</p>	<p>Conclusiones: A partir de estudios observacionales y modelos económicos en pacientes de bajo riesgo, se observa que hay poca diferencia en desenlaces de carácter clínico entre intervalos de cribado de 1 año o de 2 años. No hay pruebas para sugerir un incremento de tiempo para el cribado superior a un año, ni tampoco para no ampliarlo. Los autores, con las pruebas existentes, consideran que no pueden sustentar la extensión de los intervalos de cribado más allá de un año.</p> <p>Comentarios: Los estudios de coste-efectividad aportan resultados inconsistentes. No hay pruebas robustas para promover el incremento de los intervalos de cribado más allá de un año. Tampoco hay pruebas de que no pueda incrementarse.</p> <p>Calidad de la evidencia: Media</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Nathan et al. 2017 ⁶¹ . EEUU	<p>Diseño: Serie de casos prospectivo</p> <p>Objetivos: Determinar un calendario de cribado de RD que limite el riesgo de progresión de estados menores a estado 5 durante el intervalo hasta la próxima visita programada, momento en el cual la progresión podría ser detectada por el examen de la retina y se podrían recomendar intervenciones para preservar visión.</p> <p>Periodo de realización: Entre 1983 y 2012</p>	<p>Número de participantes / grupo: 23.961 retinografías</p> <p>Características participantes: Pacientes DM1, DM1 de duración máxima 43 a. Media 29,3 a. al final del estudio. Se analizan niveles de hemoglobina glicosilada, presión arterial, excreción de albúmina, lípidos plasmáticos.</p> <p>Estados EDRS: Estado 1: No retinopatía Estado 2: RD leve NO proliferativa (con o sin microaneurismas) Estado 3: RD moderada NO proliferativa Estado 4: RD grave NO proliferativa Estado 5: RD proliferativa, edema macular, antecedente fotocoagulación, corticoides intraoculares o fármacos anti-factor de crecimiento endotelial vascular</p>	<p>Realización de retinografías con distintos intervalos de tiempo (6 meses y 4 años) y con cálculo posterior de probabilidades (Modelo Markov) de evolución de un estado a otro según intervalos de cribado a 1, 2, 3, 6, 9, 12 y 60 meses (5a).</p> <p>Periodo de seguimiento: 1983-2012</p> <p>Número de pérdidas: Ns/No aplicable</p>	<p>Probabilidad de paso de estado 1 a 5 con periodicidad de cribado de:</p> <p>1a: 0,10, (IC95% 0,09 a 0,11) 2a: 0,59, (IC95% 0,53 a 0,67) 3a: 1,6, (IC95% 1,4 a 1,7) 4a: 2,9, (IC95% 2,6 a 3,2) 5a: 4,5, (IC95% 4,1 a 5,0)</p> <p>Transiciones del estado de la retina desde una visita a la siguiente, 23,961 retinografías: 14,5% empeoraron desde la visita anterior, 7,8% mejoraron y 77,7% no mostraron cambios, Periodo de tiempo entre 1983 y 2011.</p> <p>Sugieren una periodicidad del cribado de 4 años, 3 años, 6 meses y 3 meses para los pacientes en estadios 1 a 4 respectivamente para los que la incidencia acumulada de progresión a estadio 5 es del 2,9%; 3,7%; 6,6% y 14,4%.</p>	<p>Conclusiones: Un calendario de cribado individualizado, práctico y basado en evidencias proporciona un tiempo más corto durante el cual, la retinopatía proliferativa o el edema macular, pasarán desapercibidos y requerirá un número considerablemente menor de exámenes que el cribado anual recomendado actualmente. Periodicidad cribado > a 1a (4 años para Estadio 1)</p> <p>Comentarios: Se ofrecen datos de probabilidades del paso de estado 1 a 5. No del 1 al resto de estados. El subsidiario de tratamiento es el 5.</p> <p>Calidad de la evidencia: Alta</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Porta et al. 2013 ⁶² . Italia	<p>Diseño: Cohortes prospectiva con grupo control</p> <p>Objetivos: Evaluar la incidencia acumulada y tiempo de desarrollo de una RD derivable, según características clínicas, en pacientes con cribado previo negativo.</p> <p>Periodo de realización: 1991-2010</p>	<p>Número de participantes / grupo: (4,294 personas)</p> <p>Jóvenes < 30a (J) Maduros = o > 30a (M)</p> <p>Insulino-dependiente: <i>Tto con insulina sola o asociada a medicación oral (ID)</i> Insulino-independiente: <i>Tto solo dieta combinada o no con medicación oral (II)</i></p> <p>Duración diabetes: < 10a o ≥ 10a</p> <p>M-II<10a: 2247 M-II≥10a: 687 M-ID<10a: 426 M-ID≥10a: 263 J-ID<10a: 432 J-ID≥10a: 239</p> <p>Características cohorte expuesta: M-II≥10a; M-ID<10a; M-ID≥10a; J-ID<10a; J-ID≥10a: 239</p> <p>Características cohorte no expuesta: M-II<10a</p>	<p>Factor de exposición: Tipo de tratamiento y tiempo de evolución de la diabetes</p> <p>Tipo de Comparación: Edad, tiempo de duración de la enfermedad y tratamiento seguido</p> <p>Periodo de seguimiento: 1991-2010</p> <p>Perdidas: nº / grupo: Ns/No aplicable</p>	<p>Resultados: Tiempo transcurrido (EN MESES) hasta que el 5% de los pacientes de cada grupo desarrollan RD y precisan ser derivados:</p> <p>M-II<10a: 56 (IC95%: 49 a 64) M-II≥10a: 33 (IC95%: 23 a 51) M-ID<10a: 41 (IC95%: 24 a 57) M-ID≥10a: 27 (IC95%: 15 a 38) J-ID<10a: 60 (IC95%: 45 a 79) J-ID≥10a: 39 (IC95%: 22 a 51)</p>	<p>La periodicidad del cribado puede realizarse, de manera segura, a intervalos de 2 años en pacientes tanto con DM1 y DM2, sin retinopatía previa, con una probabilidad del 95% de que permanezca libre de RD. En pacientes con DM2, en tratamiento con insulina y 10 o más años de evolución de la enfermedad, el progreso a RD susceptible de tratamiento es más rápido que para el resto de subgrupos.</p> <p>Comentarios: Se excluye del análisis a los pacientes diabéticos jóvenes (< 30a) sin tratamiento con insulina, por constituir un grupo reducido (26 personas).</p> <p>Calidad de la evidencia: Media</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES/ COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Lund et al. 2016⁶³. Reino Unido</p>	<p>Diseño: Observacional con grupo control</p> <p>Objetivos: Validar un algoritmo matemático que calcula el riesgo de progresión de RD en diabéticos (Reino Unido). Establecer la utilidad del algoritmo para reducir la frecuencia de cribado en la cohorte estudiada, manteniendo los estándares de seguridad,</p> <p>Periodo de realización: 2010 a 2012</p>	<p>Número de participantes / grupo: 9687 pacientes DM1: 486 pacientes DM2: 9201 pacientes</p> <p>Características cohorte expuesta: Se entiende por exposición el cribado a un año o a dos años. Todas las personas tienen diabetes y pertenecen a un programa de cribado (English National Diabetes Eye Screening Programme).</p> <p>Características cohorte no expuesta: Exposición = Cribado a 1a o cribado a 2 años.</p>	<p>Factor de exposición: Cribado a 2 años</p> <p>Tipo de Comparación: Cribado anual</p> <p>Periodo de seguimiento: Se indica tiempo con el que se calcula el riesgo. Datos de 2010 a 2012</p> <p>Pérdidas: n° / grupo: Ns/No aplicable</p>	<p>Intervalo de tiempo recomendado para el cribado (<i>personas que no desarrollaron retinopatía en 2 años</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente DM1: 23,7 meses (reducción frecuencia cribado 48,9%) • Paciente DM2: 20,3 meses (reducción frecuencia cribado 40,0%) <p><u>Cálculo manual a partir de la información de la Tabla 1 del estudio.</u></p> <p>Evolución a cualquier grado de RD para DM1 (anual/bienal) y DM2 (anual/bienal), DM1 (14,6%/19,1%) DM2 (2,8%/4,8%)</p> <p>Evolución a RD proliferativa para DM1 (anual/bienal) y DM2 (anual/bienal), DM1 (5,35%/6,38%) y DM2 (0,37%/0,68%)</p>	<p>La mayoría de pacientes analizados presentaban un riesgo de progresión inferior al 5% en el año. La evaluación individual del riesgo puede permitir un intervalo de cribado de 2 años de manera segura con una reducción de la frecuencia de visitas del 40%.</p> <p>Comentarios: Los grupos son comparables, ya que se trata de las mismas personas evaluadas a 1a o a 2ª. El tiempo utilizado (2010 - 2012) para el cálculo del riesgo es limitado, dado que el riesgo puede verse incrementado a medida que transcurre el tiempo.</p> <p>Calidad de la evidencia: Media</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	FUENTES DE INFORMACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	ANÁLISIS	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Wu et al. 2015³⁹. China</p>	<p>Tipo de evaluación: Coste-efectividad</p> <p>Objetivos: Investigar el coste-efectividad de diferentes intervalos de tiempo de cribado para la RD en personas chinas con nuevo diagnóstico de DM2 con la perspectiva del Sistema de Salud Chino.</p> <p>Periodo de realización: No descrito</p> <p>Número de participantes / grupo: 100.000 pacientes, 100 iteraciones</p> <p>Características de los participantes: NO</p>	<p>Fuente de los datos de efectividad: Revisión de la literatura (Medline y Embase) y China National Knowledge Infrastructure Database.</p> <p>Fuente de los datos de costes: Sistemas de salud locales y el National Development and Reform Commission (NDRC) de China.</p>	<p>Comparación: Cribado con intervalos de 1, 2, 3, 4, y 5 años (frente a no hacer cribado)</p> <p><u>Umbral de coste-efectividad: 7.485 \$</u>, según recomendaciones de la OMS, PIB de China en el año 2014.</p>	<p>Punto de vista del análisis: Sistema de Salud Chino</p> <p>Tasa descuento costes: 3%</p> <p>Tasa descuento beneficios: 3%</p>	<p>Costes/beneficios/síntesis de costes y beneficios: Costes / ICER*: No cribado: 0 \$ / No aplica Cribado 1 año: 428 \$ / 12,970 Cribado 2 años: 306 \$ / 9,273 Cribado 3 años: 260 \$ / 7,879 Cribado 4 años: 234 \$ / 7,312 Cribado 5 años: 212 \$ / 6,625</p> <p>*: Comparado con NO HACER cribado</p> <p>Análisis de sensibilidad: No</p>	<p>Conclusiones: Un programa de cribado de RD cada 4 años es coste-efectivo comparado con la no realización de cribado en China. Se observan pequeños beneficios mediante cribados entre 1 y 3 años. La frecuencia puede modificarse en función de la edad del paciente (a > edad, < frecuencia)</p> <p>Comentarios: Cada uno de los análisis es comparado frente a no hacer cribado. No es un análisis de sensibilidad, Realmente analizan la periodicidad en función de la edad de diagnóstico.</p> <p>Calidad de la evidencia: Media</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	FUENTES DE INFORMACIÓN / INTERVENCIÓN COMPARACIÓN / ANÁLISIS	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Scanlon et al. 2015³⁸, Inglaterra (Reino Unido)</p>	<p>Tipo de evaluación: Coste-efectividad Objetivos: Determinar si los intervalos de tiempo de cribado personalizados son coste-efectivos. Determinar si la asignación de pacientes diabéticos a diferentes intervalos de cribado de RD utilizando un modelo de estimación de riesgo es rentable cuando se compara con el programa de detección de ojo diabético inglés actual del NHS (detección anual de todas las personas con diabetes). Periodo de realización: NO descrito Número de participantes / grupo: 14.187 personas (65,839 retinografías) Características de los participantes: Personas con diabetes de 12 años de edad o más, Varones: 8,061 (56,8%) Mujeres: 6,126 (43,2%) Edad: Mediana -M (RIQ): 64 (56 a 72) HbA1c: M(RIQ): 51,0 mmol/mol (43,5 a 61,0) Duración diabetes: M(RIQ): 2,4 a (0,75 a 7,2)</p>	<p>Fuente de los datos de efectividad: Gloucestershire Diabetic Eye Screening Programme (GDESP), East Anglian Programme, South London screening service, Nottingham screening service. Fuente de los datos de costes: Coste del cribado: National Health Service (años 2009-2010) actualizados a precios de 2012-2013. Coste por persona cribada de £32. Comparación: Cribado cada 6 meses, 1 año, 2, 3 y 5 años Punto de vista del análisis: National Health Service y Servicios Sociales Tasa descuento costes / beneficios: 3,5% / 3,5% Niveles de RD y existencia o no de maculopatía Nivel 1: NO RD en ambos ojos (R0M0 R0M0) Nivel 2: Alteraciones en un ojo, NO RD en el otro ojo (R1M0 R0M0) Nivel 3: Alteraciones en ambos ojos (R1M0 R1M0) Nivel 4: RD pre-proliferativa o RD proliferativa en un ojo, NO RD o alteraciones en el otro ojo (R2/3M0 R0/1M0) Nivel 5: RD pre-proliferativa o RD proliferativa en ambos ojos (R2/3M0 R2/3M0) Nivel 6: Maculopatía en un ojo y cualquier RD en el otro (M1 M0) Nivel 7: Maculopatía en ambos ojos y cualquier RD (M1 M1) Grupos de riesgo (2 episodios de cribado consecutivos): Bajo: R0M0 R0M0 Medio: R1M0 R0M0 Alto: R1M0 R1M0 Sight-threatening diabetic retinopathy (STDR) - RD que amenaza la vista Imágenes en uno o ambos ojos muestran las características de la RD pre-proliferativa (R2) o RD proliferativa (R3) y/o maculopatía (M1).</p>	<p>QALYs a 6 meses, 1, 2, 3 y 5 años (IC95%): 8,372 (IC95%: 4,378 a 12,076), 8,371 (IC95%: 4,378 a 12,074); 8,369 (IC95%: 4,375 a 12,071); 8,368 (IC95%: 4,374 a 12,070) y 8,366 (IC95%: 4,373 a 12,067). 2 episodios de cribado consecutivos, Personas con RIESGO BAJO a 6 meses, 1, 2, 3 y 5 años (QALYs), (IC95%): 8,36 (IC95%: 4,70 a 12,23), 8,36 (IC95%: 4,70 a 12,23), 8,36 (IC95%: 4,69 a 12,23), 8,36 (IC95%: 4,69 a 12,23) y 8,35 (IC95%: 4,69 a 12,23) Personas RIESGO MODERADO a 6 meses, 1, 2, 3 y 5 años (QALYs), (IC95%): 8,33 (IC95%: 4,68 a 12,11), 8,33 (IC95%: 4,67 a 12,11), 8,33 (IC95%: 4,67 a 12,11), 8,33 (IC95%: 4,67 a 12,11) y 8,33 (IC95%: 4,67 a 12,10) Personas con RIESGO ALTO a 6 meses, 1, 2, 3 y 5 años (QALYs), (IC95%): 9,27 (IC95%: 5,45 a 13,41), 9,27 (IC95%: 5,44 a 13,40), 9,26 (IC95%: 5,43 a 13,39), 9,26 (IC95%: 5,42 a 13,39) y 9,25 (IC95%: 5,42 a 13,38) Análisis incremental: (todos los diabéticos) ICER 6 meses, 1, 2, 3 y 5 años: £288,497, £98,085, £45,684, £26,156 y £ (referencial)-, Probabilidad de que intervención más coste-efectiva al £30,000/QALY (%) a 6 meses, 1, 2, 3 y 5 años: 0%, 0%, 13%, 46% y 41% 2 episodios de cribado consecutivos Personas con RIESGO BAJO, ICER 6 meses, 1, 2, 3 y 5 años: £615,664, £225,004, £113,823, £72,217 y -. Probabilidad de que intervención es la más coste-efectiva al £30,000/QALY (%) a 6 meses, 1, 2, 3 y 5 años: 0%, 0%, 0%, 1% y 99% Personas con RIESGO MODERADO, ICER 6 meses, 1, 2, 3 y 5 años: £256,354, £86,614, £39,829, £22,266 y -. Probabilidad de que intervención es la más coste-efectiva al £30,000/QALY (%) a 6 meses, 1, 2, 3 y 5 años: 0%, 0%, 25%, 43% y 31% Personas con RIESGO ALTO, ICER 6 meses, 1, 2, 3 y 5 años: £139,921, £43,156, £16,962, £7,197 y -. Probabilidad de que intervención es la más coste-efectiva al £30,000/QALY (%) a 6 meses, 1, 2, 3 y 5 años: 0%, 21%, 59%, 16% y 3% Análisis de sensibilidad: Cribado cada 3 años en lugar de 5 (ICERs) Detección del 71%: £23.305 Detección del 81%: £27.060 Detección del 91%: £31.175 Cribado cada 2 años en lugar de 3 (ICERs) Detección del 71%: £40.008 Detección del 81%: £47.805 Detección del 91%: £56.503</p>	<p>Conclusiones: 1. Personas urbanas con DM sin RD el cribado cada 3 años es el más coste-efectivo. 2. Personas urbanas con riesgo ALTO, MODERADO y BAJO DE DESARROLLAR R2+ o M1 el cribado cada 2, 3 y 5 años fue el más coste-efectivo respectivamente. Comentarios: El estudio fue realizado antes de que se comercializara el fármaco ranabizumab y otros medicamentos que hubieran tenido impacto en el análisis de coste-efectividad. Calidad de la evidencia: Alta</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	FUENTES DE INFORMACIÓN / ANÁLISIS	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS / CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Scotland et al. 2016⁴⁰. Escocia (Reino Unido)</p>	<p>Tipo de evaluación: Coste efectividad</p> <p>Objetivos: Evaluar coste-efectividad de la adopción de un modelo del riesgo estratificado para ampliar los intervalos de cribado en programa escocés de cribado de la RD.</p> <p>Periodo de realización: -</p> <p>Número de participantes / grupo: Cohorte simulada a partir de una muestra de 7.349 pacientes</p> <p>Características de los participantes: Duración de la DM 25 años o menos y SIN RD</p> <p>Todos Edad media (DE): 64,8 (15,1) Duración media DM (DE): 8,7 (8,0) Varones: 4034 (54,9%)</p> <p>DM1 Edad media (DE): 41,5 (16,3) Duración media DM (DE): 18,3 (12,9) Varones: 433 (54,6%)</p> <p>DM2 Edad media (DE): 67,7 (12,2) Duración media DM (DE): 7,5 (6,3) Varones: 3587 (55,0%)</p>	<p>Fuente de los datos de efectividad: National Diabetes Registry - Scottish Care Information Diabetes Collaboration (SCI-DC)</p> <p>Fuente de los datos de costes: No</p> <p>Punto de vista del análisis: Salud y social</p> <p>Tasa descuento costes: 3,5%</p> <p>Tasa descuento beneficios: 3,5%</p>	<p>Horizonte temporal a 30 años,</p> <p>Comparación:</p> <p>ALTERNATIVA 1, Cribado anual de RD en personas con DM sin RD previa o RD leve y 6 meses si hay RD o Maculopatía.</p> <p>ALTERNATIVA 2, Cribado bienal de RD en personas con DM sin RD.</p> <p>ALTERNATIVA 3, Cribado bienal de RD en personas con DM sin RD en primer cribado o sin RD observable en dos episodios consecutivos de cribado.</p> <p>ALTERNATIVA 4, Cribado bienal de RD en personas con DM sin RD observable en dos episodios consecutivos de cribado.</p> <p>Estados: R0: No RD visible R1: RD leve R2/M1: RD observable o maculopatía R3/R4/M2: RD derivable o maculopatía</p>	<p>Costes/beneficios/ síntesis de costes y beneficios:</p> <p>ALTERNATIVA 1 (QALYs) = 9,168 y COSTES: £2016,59</p> <p>ALTERNATIVA 2 (QALYs) = 9,167 y COSTES: £1921,00</p> <p>ALTERNATIVA 3 (QALYs) = 9,167 y COSTES: £1930,80</p> <p>ALTERNATIVA 4 (QALYs) = 9,168 y COSTES: £1935,76</p> <p>Análisis incremental: Se presentan ICER/QALY (Libras Esterlinas) comparando las estrategias incrementalmente a la siguiente MENOS EFECTIVA,</p> <p>ALTERNATIVA 2. ICER/QALY = referencia</p> <p>ALTERNATIVA 3. ICER/QALY = £73.960</p> <p>ALTERNATIVA 4. ICER/QALY = £480.006</p> <p>ALTERNATIVA 1. ICER/QALY = £232.290</p> <p>Análisis de sensibilidad: Se presentan ICER/QALY (Libras Esterlinas) comparando las estrategias incrementalmente a la siguiente MENOS EFECTIVA (Se comparan 19 escenarios distintos. Se ofrecen los valores mínimos y máximos)</p> <p>ALTERNATIVA 2. ICER/QALY = referencia</p> <p>ALTERNATIVA 3. ICER/QALY = £12.528 a £89.517</p> <p>ALTERNATIVA 4. ICER/QALY = £83.923 a £3.951.595</p> <p>ALTERNATIVA 1. ICER/QALY = £32.924 a £523.641</p>	<p>Conclusiones: El paso a un programa de cribado bienal para las personas con diabetes tipo 2 que no tienen RD es probable que proporcione ahorros significativos para un aumento muy pequeño en el riesgo de pérdida de agudeza visual y resultados de calidad de vida. Dada la incertidumbre sobre el riesgo a largo plazo de progresión en aquellas personas que estarían expuestas continuamente a un intervalo prolongado, las estrategias más seguras serían aquella que sólo se dirigen a aquellas personas sin historia de RD observada. Aunque nuestros resultados sugieren que estas estrategias más seguras también tienen probabilidad de ser rentables en las personas con diabetes tipo 1, actualmente hay mayor incertidumbre en torno al costo a largo plazo y el impacto en la calidad de vida de cualquier pérdida visual en esta cohorte más joven.</p> <p>Comentarios: No se han recogido resultados del estudio para el grupo de DM1.</p> <p>Calidad de la evidencia: Alta</p>

Anexo 4. Tablas de síntesis de la evidencia de estudios sobre fiabilidad diagnóstica de dispositivos UWF y RNM (frente a 7F-ETDRS)

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN/COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES/CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Shi et al. 2015. China</p>	<p>Objetivos: Determinar la precisión diagnóstica de diferentes estrategias de telemedicina para diferentes niveles de retinopatía diabética (RD) y edema macular (EM)</p> <p>Periodo de búsqueda: Todas las publicaciones sin restricción de fechas e idioma hasta abril 2013. Posteriormente se hizo una actualización hasta febrero de 2014.</p> <p>Diseño: Estudios de pruebas diagnósticas</p>	<p>Población: Los estudios incluidos debían incluir sujetos con DM1 y DM2</p>	<p>Intervención: Se incluyen estudios de evaluación de cualquier dispositivo de telemedicina para el diagnóstico de la RD</p> <p>Comparación: Se incluyen estudios que utilizan como prueba de comparación 7F-ETDRS</p>	<p>Nº de estudios y pacientes: Se seleccionaron 20 estudios, con un total de 1960 participantes</p> <p>Magnitud del efecto: Los resultados combinados de sensibilidad superan el 70% excepto para la detección de RDNP grave con telemedicina, cuya sensibilidad fue del 53% (CI 95% 45% a 62%). Los resultados agrupados de especificidad superan el 90% excepto en la detección de RDNP leve donde fue del 89% (CI 95% 88% a 91%). En el material suplementario del artículo se muestran resultados por subgrupos.</p> <p>a) RDNP Leve: RNM >> SE 55% (IC95%: 44% a 65%) SP 88% (IC95%: 82% a 92%) UWF >> SE 83% (IC95%: 74% a 90%) SP 95% (IC95%: 92% a 97%).</p> <p>b) RDNP Moderada: RNM >> SE 73% (IC95%: 54% a 87%) SP 94% (IC95%: 91% a 97%) UWF >> SE 86% (IC95%: 79% a 91%) SP 95% (IC95%: 91% a 97%).</p> <p>c) RDNP grave: RNM >> SE 59% (IC95%: 36% a 79%) SP 100% (IC95%: 98% a 100%) UWF >> SE 57% (IC95%: 34% a 77%) SP 97% (IC95%: 95% a 99%).</p> <p>d) Ausencia RD: RNM >> SE 84% (IC95%: 76% a 90%) SP 89% (IC95%: 83% a 93%) UWF >> SE 94% (IC95%: 84% a 99%) SP 99% (IC95%: 98% a 100%).</p>	<p>Conclusiones: La fiabilidad diagnóstica de técnicas de telemedicina que utilizan fotografía digital para la detección de RD es alta. Los altos niveles de sensibilidad en la detección de RD en cualquier nivel de gravedad indican que la telemedicina puede utilizarse de forma amplia. La telemedicina basada en la combinación de midriasis con la obtención de imágenes de campo amplio (100-200º) es la mejor opción para la detección de ausencia de RD y niveles leves de RDNP.</p> <p>Calidad de la evidencia: Alta</p>

REFERENCIA	ESTUDIO/POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES/ CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Kernt et al. 2012. Alemania</p>	<p>Objetivos: Comparar las propiedades diagnósticas del dispositivo no midriático de UWF (Optomap) frente a las fotografías estereoscópicas de 7 campos con midriasis para la detección de retinopatía diabética</p> <p>Número de participantes: 141 pacientes (212 ojos)</p> <p>Características de los participantes: Edad: media= 64; DE=4,2 años; rango=25-78 Duración de diabetes: media=12; DE=11,4 años; rango=3-39 Tratamiento: 59% insulina; 49% ADOs Control glucémico (Hba1c): media=6,7%; DE=1,8%; rango=5,4-11,6%</p>	<p>Prueba diagnóstica: Se tomaron varias imágenes con Optomap por parte de uno de los autores del estudio. Optomap permite obtener imágenes a través de dos lentes láser (una verde y una roja), las dos imágenes son superpuestas obteniendo una visión semi-realística del ojo, capaz de obtener 180°-200° sin dilatar la pupila. La resolución es de 3900x3072 pixels. Todas las imágenes obtenidas (por Optomap y el comparador) se cargaron en una “estación de visualización” y fueron evaluadas por dos lectores independientes.</p> <p>Criterios: El nivel de RD se evaluó de acuerdo con la clasificación EDTRS, además la presencia de EMCS también se evaluó mediante la misma escala.</p> <p>Prueba de comparación: Las fotografías de 7 campos se tomaron con una cámara retiniana digital de alta calidad (Zeiss FF450; Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) con sensor de 5.0-megapixel, charge-coupled device (CCD) (Sony 3CCD; Sony, Tokyo, Japan). Para el alineamiento de las fotografías se utilizó un tubo ocular y una cámara de previsualización. Cada ojo tuvo 16 tomas, de acuerdo con el protocolo ETDRS, siete pares no simultáneos en color y una del segmento anterior. Todas las imágenes fueron tomadas por un fotógrafo certificado.</p> <p>Criterios: Mismos criterios, todas la fotos fueron evaluadas por parte de dos lectores independientes. El nivel de RD se evaluó de acuerdo con la clasificación EDTRS, además la presencia de EMCS también se evaluó mediante la misma escala.</p>	<p>Sensibilidad de la prueba: Es posible calcularla, para todos los niveles de gravedad, mediante la tabla de resultados absolutos.</p> <p>Especificidad de la prueba: Es posible calcularla, para todos los niveles de gravedad, mediante la tabla de resultados absolutos.</p>	<p>Conclusiones: Las imágenes obtenidas con dispositivos UWF (Optomap) sin midriasis permiten, no solo obtener imágenes del polo posterior de la retina sino que también a través del ecuador. Esto cubre hasta 200° sin necesidad de dilatar, lo que implica avances con respecto a la prueba de 7 campos. Además, los resultados de este estudio demuestran que las imágenes de Optomap proporcionan resultados similares para evaluar los niveles de RD y presencia de EMD, comparado con la prueba de 7 campos y tiene buena correlación con el examen clínico. Optomap permite que los fotógrafos tengan poca experiencia ya que tiene una curva de aprendizaje rápida y puede cubrirse mediante formación.</p> <p>Calidad de la evidencia: Alta</p>

REFERENCIA	ESTUDIO/ POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES/ CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Silva PS, et al. 2012 Estados Unidos</p>	<p>Objetivos: Comparar la fotografía no midriática de campo ultra-amplio con la fotografía midriática de 7 campos, 30 grados, stereo, color y el examen clínico para la detección de la RD y el edema macular diabético (DME).</p> <p>Periodo de realización: No indicado</p> <p>Número de participantes: 103 (206 ojos)</p> <p>Características de los participantes: Edad: media=53,9; SD=15,2; rango=18 a 88 Género: 51 mujeres (49.5%); 52 hombres (50.5%) Etnia: blancos 83 (80.6%); negros 9 (8.7%); hispanos 3 (2.9%); asiáticos 1 (1.0%); otros 7 (6.8%).</p>	<p>Prueba diagnóstica: Un especialista en fotografía tomó imágenes no midriáticas stereo de 100 grados y 200 grados con campo ultra-amplio de cada sujeto del estudio de acuerdo con el protocolo, usando Optos P200MA. Las fotografías de 100 y 200 grados se centraron en la fóvea, cubriendo aproximadamente el 25% y 82% respectivamente, del área de retina, incluyendo la mácula y arcada vascular.</p> <p>Criterios: Un optometrista entrenado, especializado en diabetes con larga experiencia en evaluar fotografías de acuerdo con los criterios ETDRS graduó las imágenes no midriáticas de campo ultra-amplio de acuerdo con el protocolo definido, con enmascaramiento. La plantilla para la graduación fue la misma usada para registrar los hallazgos de imágenes ETDRS. El evaluador registró presencia y grado de lesiones según el ETDRS. Para evaluar las fotografías de 100 y 200 grados comparadas con las 7-field 30-degree, el evaluador definió el campo 1 como centrado en el disco óptico, incluyendo el área de retina hasta el radio, la distancia entre la fóvea y el centro del disco óptico, campo 2 centrado en la fóvea e incluyendo el área entre la fóvea y el centro del disco óptico, campo 3 como el área de la retina temporal de la fóvea. Líneas verticales y horizontales imaginarias entre el centro y el disco óptico definen el campo 4 (superior temporal), 5 (inferior temporal), 6 (superior nasal), 7 (inferior nasal).</p> <p>Prueba de comparación: Después de realizar la toma inicial de imagen los pacientes realizaron un examen clínico, que incluía la dilatación farmacológica usando 2.5% de fenilefrina hidrocloreuro y 1.0% tropicamida. Un fotógrafo especializado en ETDRS tomó las imágenes de cada sujeto usando la cámara midriática de 30 grados y 35-mm Kodachrome 64-color slide film and a Zeiss FF4 (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, California, USA). Después del procesado, el fotógrafo guardó y clasificó las imágenes siguiendo el protocolo ETDRS.</p> <p>Criterios: Un especialista en retina evaluó las imágenes en una unidad de lectura mediante visores Donaldson de acuerdo con el protocolo ETDRS. Los evaluadores indicaron los hallazgos sobre las retinas de forma estandarizada en el registro electrónico de cada paciente según el Wisconsin Reading Center ETDRS usando un identificador único. Los evaluadores identificaron lesiones de acuerdo con la clasificación Airline House para retinopatía diabética.</p>	<p>Sensibilidad de la prueba: Ausencia RD vs. Presencia RD: 0,99 (IC 95% 0,95-1,00). Ausencia RD vs. RDNP (leve, moderada, o grave): 0,95 (IC 95% 0,89-0,98). RDNP grave vs. RDP: 0,73 (IC 95% 0,59-0,84). Ausencia EMD vs. Presencia EMD: 0,73 (IC 95% 0,60-0,83). Ausencia EMD (o no EMCS) vs. presencia de EMCS: 0,76 (IC 95% 0,64-0,86)</p> <p>Especificidad de la prueba: Ausencia RD vs. Presencia RD: 1,00 (IC 95% 0,82-1,00). Ausencia RD vs. RDNP (leve, moderada, o grave): 0,94 (IC 95% 0,84-0,98). RDNP grave vs. RDP: 0,99 (IC 95% 0,94-1,00). Ausencia EMD vs. Presencia EMD: 0,94 (IC 95% 0,86-0,97). Ausencia EMD (o no EMCS) vs. presencia de EMCS: 0,94 (IC 95% 0,88-0,97)</p> <p>Valor predictivo positivo: Ausencia RD vs. Presencia RD: 1,00. Ausencia RD vs. RDNP (leve, moderada, o grave): 0,97RDNP grave vs. RDP: 0,95. Ausencia EMD vs. Presencia EMD: 0,88. Ausencia EMD (o no EMCS) vs. presencia de EMCS: 0,88</p> <p>Valor predictivo negativo: Ausencia RD vs. Presencia RD: 0,92. Ausencia RD vs. RDNP (leve, moderada, o grave): 0,91. RDNP grave vs. RDP: 0,91Ausencia EMD vs. Presencia EMD: 0,84Ausencia EMD (o no EMCS) vs. presencia de EMCS: 0,87</p> <p>Cocientes de probabilidad: CP+ (calculado) Ausencia RD vs. Presencia RD: 0,99/0 (especificidad=1). Ausencia RD vs. RDNP (leve, moderada, o grave): 15,83RDNP grave vs. RDP: 14,60. Ausencia EMD vs. Presencia EMD: 6,08Ausencia EMD (o no EMCS) vs. presencia de EMCS: 6,33 CP- (calculado). Ausencia RD vs. Presencia RD: 0,01. Ausencia RD vs. RDNP (leve, moderada, o grave): 0,05RDNP grave vs. RDP: 0,28. Ausencia EMD vs. Presencia EMD: 0,31Ausencia EMD (o no EMCS) vs. Presencia de EMCS: 0,27.</p>	<p>Conclusiones: El uso de dispositivos de UWFF no midriáticos puede dar resultados favorables con respecto al estándar de referencia para la detección de RD o EMD, supone un avance tecnológico relevante especialmente en el ámbito de la telemedicina, donde el uso de dispositivos que no requieren midriasis puede generar mejoras.</p> <p>Calidad de la evidencia: Media</p>

REFERENCIA	ESTUDIO/POBLACIÓN	PRUEBA DIAGNÓSTICA PRUEBA DE COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES/ CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Baeza et al. 2009. España</p>	<p>Objetivos: Evaluar varias estrategias diferentes (con y sin midriasis) para el screening poblacional en RD con riesgo de pérdida de visión (STDR)</p> <p>Periodo de realización: No especificado</p> <p>Número de participantes: 216 pacientes diabéticos (432 ojos)</p> <p>Características de los participantes: Edad: media = 68,5 (± 10,5) Género: 43,7% hombres; 56,3% mujeres Hba1c: media = 7,97 (± 1,68%) Tiempo desde el diagnóstico de diabetes: media =12,8 (± 8,9). Tratamiento para la diabetes: dieta (8,7%); ADOs en monoterapia (28,4%); ADOs en terapia combinada (25,5%); ADOs con insulina (5,8%); insulina (31,7%).</p>	<p>Prueba diagnóstica: Se realizaron diversas estrategias de toma de imágenes de 45° (uno, dos y tres campos): (i) 1 campo, centrado en la mácula; (ii) 2 campos, uno centrado en la mácula y otro centrado en el disco; (iii) 3 campos: uno centrado en la mácula, otro en el disco y temporal sobre la mácula. Todas estas tomas se tomaron sin y con midriasis. Se realizó la toma de fotografía por el MAP. Todas las fotos fueron evaluadas por oftalmología.</p> <p>Criterios: Se utilizó la clasificación de la European Field Guide para medir la escala de diagnóstico para RD con peligro de pérdida de visión: 1 No RD; 2 No RD con riesgo de pérdida de visión; 3 RD con Riesgo de pérdida de visión (derivable); Maculopatía; RD preproliferativa; RD proliferativa; Ojo diabético avanzado. Se usó la escala de EURODIAB (level 1: excellent; level 2: good; level 3: poor; level 4: very poor) para evaluar la calidad de las fotografías.</p> <p>Prueba de comparación: Se realizaron fotografías de siete campos de 30° con midriasis como método de referencia. La evaluación de las fotografías se llevó a cabo por dos MAP (en aprendizaje) y posteriormente fueron evaluadas por un oftalmólogo.</p> <p>Criterios: Se diagnosticó primero a los pacientes en base a la imagen de 7 campos y después se comparó con enmascaramiento con las fotografías tomadas por MAP.</p>	<p>Sensibilidad de la prueba: Presencia de RD <i>Sin midriasis</i> 1 campo 0,68 (IC 95% 0,60-0,75) 2 campos 0,76 (IC 95% 0,70-0,83) 3 campos 0,79 (IC 95% 0,73-0,86) <i>Con midriasis</i> 1 campo 0,77 (IC 95% 0,71-0,83) 2 campos 0,86 (IC 95% 0,81-0,91) 3 campos 0,85 (IC 95% 0,80-0,90) Presencia de STDR <i>Sin midriasis</i> 1 campo 0,67 (IC 95% 0,54-0,80) 2 campos 0,80 (IC 95% 0,69-0,91) 3 campos 0,82 (IC 95% 0,71-0,92) <i>Con midriasis</i> 1 campo 0,82 (IC 95% 0,72-0,92) 2 campos 0,95 (IC 95% 0,89-1,00) 3 campos 0,95 (IC 95% 0,89-1,00) Especificidad de la prueba: Presencia de RD <i>Sin midriasis</i> 1 campo 0,98 (IC 95% 0,96-1,00) 2 campos 0,97 (IC 95% 0,94-0,99) 3 campos 0,96 (IC 95% 0,93-0,99) <i>Con midriasis</i> 1 campo 0,98 (IC 95% 0,96-0,99) 2 campos 0,95 (IC 95% 0,92-0,98) 3 campos 0,94 (IC 95% 0,91-0,97) Presencia de STDR <i>Sin midriasis</i> 1 campo 0,99 (IC 95% 0,98-1,00) 2 campos 0,99 (IC 95% 0,98-1,00) 3 campos 0,99 (IC 95% 0,98-1,00) <i>Con midriasis</i> 1 campo 0,99 (IC 95% 0,97-1,00) 2 campos 0,98 (IC 95% 0,97-1,00) 3 campos 0,98 (IC 95% 0,96-0,99)</p>	<p>Conclusiones: Este estudio muestra que el cribado para STDR con dispositivos digitales puede ser realizado de forma efectiva con la toma de una fotografía no estereoscópica utilizando midriasis, la toma de dos campos ofrece resultados similares y el añadir la toma de un campo más (tres campos) no aporta mayor precisión.</p> <p>Comentarios: No se trata de un cribado como tal, pues los pacientes ya acuden a oftalmología por alguna razón. A pesar de que los resultados con midriasis parecen mejores y las fotografías tienen mayor calidad, una cámara no midriática con un coste aproximado de 30.000 euros, es suficiente para cribar a una población de 200.000 personas aprox. El proceso de aprendizaje es simple ya que las fotos son digitales y se pueden enviar para la lectura a oftalmología.</p> <p>Calidad de la evidencia: Alta</p>

Anexo 5. Tabla de estudios excluidos para las preguntas de inicio y periodicidad del cribado

ARTÍCULO	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Agardh et al. 2011 ⁸³	Analizado en RRSS incluida
Ancochea et al. 2016 ⁸⁴	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Arun et al. 2009 ⁸⁵	Diseño sin interés para la investigación
Aspelund et al. 2011 ⁷⁰	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Chalk et al. 2012 ⁸⁶	Analizado en RRSS incluida
Crossland et al. 2016 ⁸⁷	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Day et al. 2014 ⁷⁴	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Dutra et al. 2015 ⁷²	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Eguzkiza et al. 2015 ³³	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Ellis et al. 2011 ⁸⁸	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Fathy et al. 2016 ⁸⁹	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Forga et al. 2016 ⁶⁸	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Forster et al. 2013 ⁷¹	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Fung et al. 2011 ⁹⁰	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Geloneck et al. 2015 ⁶⁶	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Hautala et al. 2014 ⁹¹	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Hayat et al. 2012 ⁹²	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Hazin et al. 2011 ⁹³	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Hazin et al. 2011 ⁹⁴	Revisión narrativa
Hipwell et al. 2014 ⁹⁵	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Jones et al. 2010 ⁹⁶	Revisión narrativa
Jones et al. 2012 ⁹⁷	Analizado en RRSS incluida
Judah et al. 2016 ⁹⁸	Protocolo
Kim et al. 2015 ⁹⁹	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Kirkizlar et al. 2013 ¹⁰⁰	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Kostev et al. 2013 ⁶⁵	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Lawrenson et al. 2016 ¹⁰¹	Protocolo
Lee et al. 2011 ¹⁰²	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Leese 2013 ¹⁰³	Artículo de opinión
Li et al. 2010 ¹⁰⁴	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Lin et al. 2016 ⁷⁷	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Looker et al. 2012 ¹⁰⁵	Intervención sin interés para las preguntas de investigación

ARTÍCULO	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Looker et al. 2013 ¹⁰⁶	Analizado en RRSS incluida
Mehlsen et al. 2011 ¹⁰⁷	Analizado en RRSS incluida
Mehlsen et al. 2012 ¹⁰⁸	Analizado en RRSS incluida
Memon et al. 2014 ¹⁰⁹	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Misra et al. 2009 ¹¹⁰	Analizado en RRSS incluida
Morrison et al. 2016 ¹¹¹	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Nelson et al. 2011 ¹¹²	Revisión narrativa
Pasquel et al. 2016 ¹¹³	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Perol et al. 2012 ¹¹⁴	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Pilling 2015 ¹¹⁵	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Porta et al. 2014 ⁶⁴	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Raman et al. 2011 ⁷³	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Raman et al. 2015 ¹¹⁶	Artículo de opinión
Rein et al. 2011 ¹¹⁷	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Ribeiro et al. 2015 ¹¹⁸	Población sin interés para la investigación
Rodriguez et al. 2015 ⁴⁷	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Rosenberg et al. 2011 ¹¹⁹	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Salardi et al. 2012 ¹²⁰	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Sampson et al. 2015 ¹²¹	Protocolo
Sandbæk et al. 2014 ¹²²	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Scanlon 2012 ¹²³	Artículo de opinión
Semeraro et al. 2011 ¹²⁴	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Silva et al. 2015 ¹²⁵	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Song et al. 2011 ¹²⁶	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Soto et al. 2009 ¹²⁷	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Soto et al. 2015 ¹²⁸	Analizado en RRSS incluida
Stratton et al. 2013 ¹²⁹	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Tam et al. 2009 ¹³⁰	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Thomas et al. 2012 ¹³¹	Analizado en RRSS incluida
Tye et al. 2015 ¹³²	Población sin interés para la investigación
Van der Heijden et al. 2014 ¹³³	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Van Eijk et al. 2012 ¹³⁴	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Yeo et al. 2012a ⁸⁰	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Yeo et al. 2012b ⁹	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Zoungas et al. 2014 ¹³⁵	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Zwarenstein et al. 2014 ¹³⁶	Intervención sin interés para las preguntas de investigación

Anexo 6. Tabla de estudios de fiabilidad diagnóstica mediante técnica de campo ultra amplio excluidos y razón de su exclusión

ARTÍCULO	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Govinda et al. 2011 ⁸	Revisión sistemática sin interés para las preguntas de investigación
Kim et al. 2007 ¹³⁷	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Phiri et al. 2006 ¹³⁸	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Ryan et al. 2015 ¹³⁹	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Silva et al. 2012 ¹⁴⁰	Analizado en RS incluida
Supapluksakul et al. 2008 ¹⁴¹	Intervención sin interés para las preguntas de investigación
Vujosevic et al. 2009 ¹⁴²	Intervención sin interés para las preguntas de investigación

Anexo 7. Contribución de los autores

María Pilar Blas Diez. Diseño de las estrategias de búsqueda bibliográficas y consulta a las bases de datos.

Juan Ignacio Martín Sánchez. Elaboración del protocolo, del diseño del estudio y elaboración y revisión del informe.

Celia Muñoz Fernández. Colaboración en la elaboración del protocolo concerniente a la evaluación económica, en el análisis de la fiabilidad diagnóstica y en la estimación de costes e impacto presupuestario.

Jesús Magdalena Belio y José Carlos Pérez Villarroya: Participación en la Revisión Externa del Informe

Bibliografía

1. WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006.
2. García Rodríguez S, Carrasco Gimeno JM, Martín Sánchez JI, Mengual Gil JM. Complicaciones de la Diabetes. Retinopatía Diabética. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, 2009.
3. Type 2 diabetes. Health Technology Assessment of screening, diagnosis and treatment. Danish Health Technology Assessment. National Board of Health. Danish Center for HTA, 2005.
4. Andonegui J, Jiménez Lasanta L. Edema macular diabético. *An Sist Sanit Navar.* 2008;31(Supl. 3):35-44.
5. López Bastida J, Soto Pedre E, Cabrera López F. Revisión sistemática y análisis coste-efectividad del cribado de retinopatía diabética con retinógrafo no midriático de 45° mediante imágenes interpretadas por oftalmólogos frente a médicos de familia. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), 2007.
6. Vila L, Viguera J, Aleman R. Diabetic retinopathy and blindness in Spain: epidemiology and prevention. *Endocrinol Nutr.* 2008;55(10):459-75.
7. Goh JK, Cheung CY, Sim SS, Tan PC, Tan GS, Wong TY. Retinal Imaging Techniques for Diabetic Retinopathy Screening. *J Diabetes Sci Technol.* 2016; 10(2):282-94.
8. Govinda A, de Verteuil R. Systematic review of the diagnostic accuracy of the single, two and three field digital retinal photography for screening diabetic retinopathy. *JB Libr Syst Rev.* 2011;9(16):491-537.
9. Yeo ST, Edwards RT, Fargher EA, Luzio SD, Thomas RL, Owens DR. Preferences of people with diabetes for diabetic retinopathy screening: a discrete choice experiment. *Diabet Med.* 2012;29(7):869-77.
10. Talks SJ, Manjunath V, Steel DH, Peto T, Taylor R. New vessels detected on wide-field imaging compared to two-field and seven-field imaging: implications for diabetic retinopathy screening image analysis. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(12):1606-9.
11. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Soliman AZ, Aiello LM, Aiello LP. Peripheral lesions identified by mydriatic ultrawide field imaging: distribution and potential impact on diabetic retinopathy severity. *Ophthalmology.* 2013;120(12):2587-95.
12. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1677-82.
13. Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2012;60(5):428-31.

14. Romero-Aroca P, de la Riva-Fernandez S, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N, et al. Cost of diabetic retinopathy and macular oedema in a population, an eight year follow up. *BMC Ophthalmol.* 2016; 16:136.
15. García Rodríguez M, Borrego González C, Gálvez Rodríguez MA. Concorancia entre los diagnósticos de retinopatía diabética a nivel de Atención Primaria y a nivel hospitalario. *Med fam Andal.* 2012;13(3):234-43.
16. Iborra Oquendo MV. Programa de Detección Precoz de la Retinopatía Diabética en Andalucía. *Diabetes Práctica.* 2013.
17. Molina Fernandez E, Valero Moll MS, Pedregal Gonzalez M, Calvo Lozano J, Sanchez Ramos JL, Diaz Rodriguez E, et al. [Validation of the electronic mailing of retinographs of diabetic patients in order to detect retinopathy in primary care]. *Aten Primaria.* 2008;40(3):119-23.
18. Márquez Peláez S, Canto Neguillo R. Telemedicina en el seguimiento de enfermedades crónicas: Diabetes Mellitus. Revisión sistemática y evaluación económica. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2008.
19. Aguilar Diosdado M. Hoy: DIABETES. Retinopatía diabética en población andaluza. Huelva: Consejería de Salud. Junta de Andalucía, 2013.
20. Buenas Prácticas en la Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud: Aragón 2-Programa Cribado de Retinopatía Diabética. Sector Barbastro. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014.
21. Del Prado E. Análisis de una red de teleoftalmología para el diagnóstico precoz de la retinopatía diabética mediante fotografías de fondo de ojo con cámara no midriática, modelo local en el sector sanitario III de la ciudad de Zaragoza. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2012.
22. Martínez Arantegui O. Programa de Atención Integral a la Diabetes Mellitus. Revisión. Zaragoza: Dirección General de Planificación y Aseguramiento. Servicio Aragonés de Salud (SALUD), 2014.
23. Alonso Álvarez C. Proyecto de Teleoftalmología. Servicio de Atención Sanitaria y Salud Pública (Area Sanitaria I) de Asturias, 2014.
24. Cabrera-López FA. Evaluación de la efectividad y coste efectividad del retinógrafo no midriático y análisis coste-beneficio de las diferentes estrategias de cribado en el diagnóstico y seguimiento de la retinopatía diabética: modelo de aplicación y desarrollo del programa de cribado en la Comunidad Autónoma Canaria. Las Palmas de Gran Canaria: Universidad de Las Palmas de Gran Canaria; 2015.
25. Arroyo Castillo MR. Teleoftalmología para el cribado de Retinopatía Diabética en un área de salud integrada. Modelo de gestión de la demanda. A Coruña: Universidade da Coruña; 2015.
26. López Hernández JL. Anexo al Plan Integral de Diabetes Mellitus de Castilla La Mancha 2007-2010. Toledo: Dirección General de Ordenación y Evaluación. Consejería de Salud y Bienestar Social. Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha, 2008.
27. Romero-Aroca P. De la teoría a la práctica en la implementación de la telemedicina en un área sanitaria. *Diabetes Práctica.* 2011:26-8.

28. Catalá Bauset MA. Plan de Diabetes de la Comunidad Valenciana 2006-2010. Valencia: Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana, 2006.
29. Martínez Rubio M, Moya Moya M, Bellot Bernabe A, Belmonte Martínez J. [Diabetic retinopathy screening and teleophthalmology]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012;87(12):392-5.
30. Iniciativas para la prevención de la ceguera en la Comunidad Valenciana. Fundación Retinaplus, 2013.
31. Plan Integral de Diabetes de Extremadura 2014-2018. Mérida: Consejería de Salud y Política Social. Gobierno de Extremadura, 2014.
32. Rodríguez García LC, Gómez de Cadiz Villarreal A, Pérez Rivas J, Muñoz González JJ, García Álvarez G, Alonso Salazar MT. [Implementation of diabetic retinopathy screening using digital retinography in primary care]. *Aten Primaria*. 2013;45(3):149-56.
33. Eguzkiza A, Trigo JD, Martínez-Esproncada M, Serrano L, Andonegui J. Formalize clinical processes into electronic health information systems: Modelling a screening service for diabetic retinopathy. *J Biomed Inform*. 2015;56:112-26.
34. Estrategia asistencial en Diabetes Mellitus de La Rioja. Logroño: Rioja Salud. Gobierno de La Rioja, 2015.
35. Orruño Aguado E, Lapuente Troncoso J, Gutiérrez Iglesias A, Asua Batarrita J. Análisis de la introducción de la Telemedicina en la gestión-coordinación de atención primaria-especializada. Evaluación de resultados y costes de experiencias preexistentes (teleoftalmología). Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA N° 2006/07. 2006 N° 2006/07.
36. Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, Todkill D, Tsertsvadze A, Connock M, et al. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):105-14.
37. Echouffo-Tcheugui JB, Ali MK, Roglic G, Hayward RA, Narayan KM. Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review. *Diabet Med*. 2013;30(11):1272-92.
38. Scanlon PH, Aldington SJ, Leal J, Luengo-Fernandez R, Oke J, Sivaprasad S, et al. Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol Assess*. 2015;19(74):1-116.
39. Wu B, Li J, Wu H. Strategies to Screen for Diabetic Retinopathy in Chinese Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Cost-Effectiveness Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45):e1989.
40. Scotland G, McKeigue P, Philip S, Leese GP, Olson JA, Looker HC, et al. Modelling the cost-effectiveness of adopting risk-stratified approaches to extended screening intervals in the national diabetic retinopathy screening programme in Scotland. *Diabet Med*. 2016;33(7):886-95.
41. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrio E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan

- Nacional para el SNS del MSC. Servicio de evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba). 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías sanitarias: OSTEBA N° 2006/02.
42. Detsky AS, Naglie G, Krahn MD, Redelmeier DA, Naimark D. Primer on medical decision analysis: Part 2--Building a tree. *Med Decis Making*. 1997;17(2):126-35.
 43. Índice de Precios de Consumo. Base 2016 [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; [citado junio 2019] Disponible en: <http://www.ine.es/dynt3/inebase/index.htm?padre=3464>.
 44. Encuesta Europea de Salud para España. 2014. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2015.
 45. Angulo-Pueyo E, Seral-Rodríguez M, Bernal-Delgado E, por el grupo Atlas VPM. Atlas para la monitorización de los cuidados en diabetes [Internet]. Disponible en: www.atlasvpm.org/diabetes.
 46. España. Ley 14/1986 de 25 de abril, General de Sanidad. *Boletín Oficial del Estado*, 29 de abril de 1986, núm: 102, pp. 15207-15224.
 47. Rodríguez-Poncelas A, Miravet-Jimenez S, Casellas A, Barrot-De La Puente JF, Franch-Nadal J, Lopez-Simarro F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from retinal photographs in Catalonia (Spain). *Br J Ophthalmol*. 2015;99(12):1628-33.
 48. Retribuciones correspondientes al año 2016 del personal del Servicio Aragonés de Salud al que resulta de la aplicación del sistema retributivo establecido en la Ley 55/2003, del Estatuto marco del Personal Estatutario de los Servicios de Salud. Zaragoza: Servicio Aragonés de Salud; 2016.
 49. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. Madrid: Díaz de Santos; 2001.
 50. Kernt M, Hadi I, Pinter F, Seidensticker F, Hirneiss C, Haritoglou C, et al. Assessment of diabetic retinopathy using nonmydriatic ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap) compared with ETDRS 7-field stereo photography. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2459-63.
 51. Perspectivas de la economía mundial: Introducción y capítulo 1. Washington, DC: Fondo Monetario Internacional, 2017.
 52. Baeza M, Orozco-Beltran D, Gil-Guillen VF, Pedrera V, Ribera MC, Pertusa S, et al. Screening for sight threatening diabetic retinopathy using non-mydratic retinal camera in a primary care setting: to dilate or not to dilate? *Int J Clin Pract*. 2009;63(3):433-8.
 53. Shi L, Wu H, Dong J, Jiang K, Lu X, Shi J. Telemedicine for detecting diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99(6):823-31.
 54. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Noble J, Aiello LM, Aiello LP. Nonmydratic ultrawide field retinal imaging compared with dilated standard 7-field 35-mm photography and retinal specialist examination for evaluation of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(3):549-59.e2.

55. Bek T, Lund-Andersen H, Hansen AB, Johnsen KB, Sandbaek A, Lauritzen T. The prevalence of diabetic retinopathy in patients with screen-detected type 2 diabetes in Denmark: the ADDITION study. *Acta Ophthalmologica*. 2009;87(3):270-4.
56. Preti RC, Motta AA, Maia OJ, Morita C, Nascimento VP, Monteiro ML, et al. Relationship between diabetic retinopathy severity and the timespan between the endocrinopathy diagnosis and the first ophthalmic examination. *Arq Bras Oftalmol*. 2010;73(3):240-3.
57. Cho YH, Craig ME, Hing S, Gallego PH, Poon M, Chan A, et al. Microvascular complications assessment in adolescents with 2- to 5-yr duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(8):682-9.
58. Scanlon PH, Aldington SJ, Stratton IM. Delay in diabetic retinopathy screening increases the rate of detection of referable diabetic retinopathy. *Diabet Med*. 2014;31(4):439-42.
59. Dhillon N, Karthikeyan A, Castle A, Dodson P, Hogler W, Kirk J, et al. Natural history of retinopathy in children and young people with type 1 diabetes. *Eye (Lond)*. 2016;30(7):987-91.
60. Leese GP, Stratton IM, Land M, Bachmann MO, Jones C, Scanlon P, et al. Progression of diabetes retinal status within community screening programs and potential implications for screening intervals. *Diabetes Care*. 2015;38(3):488-94.
61. Nathan DM, Bebu I, Hainsworth D, Klein R, Tamborlane W, Lorenzi G, et al. Frequency of Evidence-Based Screening for Retinopathy in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1507-16.
62. Porta M, Maurino M, Severini S, Lamarmora E, Trento M, Sitia E, et al. Clinical characteristics influence screening intervals for diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2013;56(10):2147-52.
63. Lund SH, Aspelund T, Kirby P, Russell G, Einarsson S, Palsson O, et al. Individualised risk assessment for diabetic retinopathy and optimisation of screening intervals: a scientific approach to reducing healthcare costs. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(5):683-7.
64. Porta M, Curletto G, Cipullo D, Rigault de la Longrais R, Trento M, Passera P, et al. Estimating the delay between onset and diagnosis of type 2 diabetes from the time course of retinopathy prevalence. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1668-74.
65. Kostev K, Rathmann W. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in the UK: a database analysis. *Diabetologia*. 2013;56(1):109-11.
66. Geloneck MM, Forbes BJ, Shaffer J, Ying GS, Binenbaum G. Ocular Complications in Children with Diabetes Mellitus. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2457-64.
67. Wang SY, Andrews CA, Herman WH, Gardner TW, Stein JD. Incidence and Risk Factors for Developing Diabetic Retinopathy among Youths with Type 1 or Type 2 Diabetes throughout the United States. *Ophthalmology*. 2017;124(4):424-30.
68. Forga L, Goni MJ, Ibanez B, Cambra K, Garcia-Mouriz M, Iriarte A. Influence of Age at Diagnosis and Time-Dependent Risk Factors on the

- Development of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2016;2016:9898309.
69. Warwick AN, Brooks AP, Osmond C, Krishnan R. Prevalence of referable, sight-threatening retinopathy in type 1 diabetes and its relationship to diabetes duration and systemic risk factors. *Eye (Lond).* 2017;31(2):333-41.
 70. Aspelund T, Thornorisdottir O, Olafsdottir E, Gudmundsdottir A, Einarsdottir AB, Mehlsen J, et al. Individual risk assessment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2011;54(10):2525-32.
 71. Forster AS, Forbes A, Dodhia H, Connor C, Du Chemin A, Sivaprasad S, et al. Changes in Detection of Retinopathy in Type 2 Diabetes in the First 4 Years of a Population-Based Diabetic Eye Screening Program: Retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2663-9.
 72. Dutra Medeiros M, Mesquita E, Gardete-Correia L, Moita J, Genro V, Papoila AL, et al. First Incidence and Progression Study for Diabetic Retinopathy in Portugal, the RETINODIAB Study: Evaluation of the Screening Program for Lisbon Region. *Ophthalmology.* 2015;122(12):2473-81.
 73. Raman R, Vaitheeswaran K, Vinita K, Sharma T. Is prevalence of retinopathy related to the age of onset of diabetes? *Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Report No. 5. Ophthalmic Res.* 2011;45(1):36-41.
 74. Day TE, Ravi N, Xian H, Brugh A. Sensitivity of diabetic retinopathy associated vision loss to screening interval in an agent-based/discrete event simulation model. *Comput Biol Med.* 2014;47:7-12.
 75. Eleuteri A, Fisher AC, Broadbent DM, Garcia-Finana M, Cheyne CP, Wang A, et al. Individualised variable-interval risk-based screening for sight-threatening diabetic retinopathy: the Liverpool Risk Calculation Engine. *Diabetologia.* 2017;60(11):2174-82.
 76. Ding J, Strachan MW, Reynolds RM, Frier BM, Deary IJ, Fowkes FG, et al. Diabetic retinopathy and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes.* 2010;59(11):2883-9.
 77. Lin S, Ramulu P, Lamoureaux EL, Sabanayagam C. Addressing risk factors, screening, and preventative treatment for diabetic retinopathy in developing countries: a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2016;44(4):300-20.
 78. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Plan de Calidad para el SNS del Ministerio de Sanidad y Política Social. Programa de Guías de Práctica Clínica del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. Programa de Guías de Práctica Clínica del SNS, 2008.
 79. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el SNS del Ministerio de Sanidad y Política Social. Programa de Guías de Práctica Clínica del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco., 2012.
 80. Yeo ST, Edwards RT, Luzio SD, Charles JM, Thomas RL, Peters JM, et al. Diabetic retinopathy screening: perspectives of people with diabetes, screening intervals and costs of attending screening. *Diabet Med.* 2012;29(7):878-85.

81. Gilbert R, Logan S, Moyer VA, Elliott EJ. Assessing diagnostic and screening tests: Part 1. Concepts. *West J Med.* 2001;174(6):405-9.
82. Drummond M, Griffin A, Tarricone R. Economic evaluation for devices and drugs--same or different? *Value Health.* 2009;12(4):402-4.
83. Agardh E, Tababat-Khani P. Adopting 3-year screening intervals for sight-threatening retinal vascular lesions in type 2 diabetic subjects without retinopathy. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1318-9.
84. Ancochea G, Martin Sanchez MD. Results of a diabetic retinopathy screening. Risk markers analysis. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2016;91(1):15-9.
85. Arun CS, Al-Bermani A, Stannard K, Taylor R. Long-term impact of retinal screening on significant diabetes-related visual impairment in the working age population. *Diabetic Medicine.* 2009;26(5):489-92.
86. Chalk D, Pitt M, Vaidya B, Stein K. Can the retinal screening interval be safely increased to 2 years for type 2 diabetic patients without retinopathy? *Diabetes Care.* 2012;35(8):1663-8.
87. Crossland L, Askew D, Ware R, Cranstoun P, Mitchell P, Bryett A, et al. Diabetic Retinopathy Screening and Monitoring of Early Stage Disease in Australian General Practice: Tackling Preventable Blindness within a Chronic Care Model. *Journal of Diabetes Research [Internet].* 2016[citado junio 2019]; 2016(no pagination). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1365-2075.12404>
88. Ellis JD, Zvandasara T, Leese G, McAlpine R, Macewen CJ, Baines PS, et al. Clues to duration of undiagnosed disease from retinopathy and maculopathy at diagnosis in type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Br J Ophthalmol [Internet].* 2011[citado junio 2019]; 95(9):1229-33 p. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2075.2011.04311.x>
89. Fathy C, Patel S, Sternberg P, Jr., Kohanim S. Disparities in Adherence to Screening Guidelines for Diabetic Retinopathy in the United States: A Comprehensive Review and Guide for Future Directions. *Semin Ophthalmol.* 2016;31(4):364-77.
90. Fung MM, Yap MK, Cheng KK. Community-based diabetic retinopathy screening in Hong Kong: ocular findings. *Clin Exp Optom.* 2011;94(1):63-6.
91. Hautala N, Hannula V, Palosaari T, Ebeling T, Falck A. Prevalence of diabetic retinopathy in young adults with type 1 diabetes since childhood: the Oulu cohort study of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(8):749-52.
92. Hayat AS, Khan AH, Baloch GH, Shaikh N. Frequency and pattern of retinopathy in newly diagnosed type 2 diabetic patients at tertiary care settings in Abbottabad. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2012;24(2):87-9.
93. Hazin R, Colyer M, Lum F, Barazi MK. Revisiting Diabetes 2000: challenges in establishing nationwide diabetic retinopathy prevention programs. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(5):723-9.
94. Hazin R, Barazi MK, Summerfield M. Challenges to establishing nationwide diabetic retinopathy screening programs. *Current Opinion in Ophthalmology.* 2011;22(3):174-9.

95. Hipwell AE, Sturt J, Lindenmeyer A, Stratton I, Gadsby R, O'Hare P, et al. Attitudes, access and anguish: a qualitative interview study of staff and patients' experiences of diabetic retinopathy screening. *Bmj Open*. 2014;4(12).
96. Jones HL, Walker EA, Schechter CB, Blanco E. Vision is precious: a successful behavioral intervention to increase the rate of screening for diabetic retinopathy for inner-city adults. *The Diabetes educator* [Internet]. 2010[citado junio 2019]; 36(1):118-26 p. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1472-0165.2010.00750.x>
97. Jones CD, Greenwood RH, Misra A, Bachmann MO. Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based screening program in England. *Diabetes Care*. 2012;35(3):592-6.
98. Judah G, Vlaev I, Gunn L, King D, King D, Valabhji J, et al. Incentives in Diabetic Eye Assessment by Screening (IDEAS): study protocol of a three-arm randomized controlled trial using financial incentives to increase screening uptake in London. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:28.
99. Kim SW, Kang GW. Cost-Utility Analysis of Screening Strategies for Diabetic Retinopathy in Korea. *J Korean Med Sci*. 2015;30(12):1723-32.
100. Kirkizlar E, Serban N, Sisson JA, Swann JL, Barnes CS, Williams MD. Evaluation of telemedicine for screening of diabetic retinopathy in the Veterans Health Administration. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2604-10.
101. Lawrenson John G, Graham-Rowe E, Lorenz F, Proulx J, Burr J, Ivers N, et al. Interventions to increase attendance for diabetic retinopathy screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016[citado junio 2019]; (1). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012054/abstract>
102. Lee KM, Sum WM. Prevalence of diabetic retinopathy in patients with recently diagnosed diabetes mellitus. *Clin Exp Optom*. 2011;94(4):371-5.
103. Leese GP. Should diabetes retinal screening intervals change? *Diabet Med*. 2013;30(1):43-5.
104. Li R, Zhang P, Barker LE, Chowdhury FM, Zhang X. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1872-94.
105. Looker HC, Nyangoma SO, Cromie D, Olson JA, Leese GP, Black M, et al. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in Scotland. *Diabetologia*. 2012;55(9):2335-42.
106. Looker HC, Nyangoma SO, Cromie DT, Olson JA, Leese GP, Philip S, et al. Predicted impact of extending the screening interval for diabetic retinopathy: the Scottish Diabetic Retinopathy Screening programme. *Diabetologia*. 2013;56(8):1716-25.
107. Mehlsen J, Erlandsen M, Poulsen PL, Bek T. Identification of independent risk factors for the development of diabetic retinopathy requiring treatment. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(6):515-21.
108. Mehlsen J, Erlandsen M, Poulsen PL, Bek T. Individualized optimization of the screening interval for diabetic retinopathy: a new model. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(2):109-14.

109. Memon S, Ahsan S, Riaz Q, Basit A, Sheikh SA, Fawwad A, et al. Frequency, severity and risk indicators of retinopathy in patients with diabetes screened by fund us photographs: A study from primary health care. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2014;30(2):366-72.
110. Misra A, Bachmann MO, Greenwood RH, Jenkins C, Shaw A, Barakat O, et al. Trends in yield and effects of screening intervals during 17 years of a large UK community-based diabetic retinopathy screening programme. *Diabet Med*. 2009;26(10):1040-7.
111. Morrison JL, Hodgson LA, Lim LL, Al-Qureshi S. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2016;44(4):321-34.
112. Nelson SE. Management of patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(10):1931-47.
113. Pasquel FJ, Hendrick AM, Ryan M, Cason E, Ali MK, Narayan KM. Cost-effectiveness of Different Diabetic Retinopathy Screening Modalities. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(2):301-7.
114. Perol J, Balkau B, Guillausseau PJ, Massin P. A study of the 3-year incidence of diabetic retinopathy in a French diabetic population seen at Lariboisiere Hospital, Paris. *Diabetes Metab*. 2012;38(3):225-9.
115. Pilling RF. Screening for diabetic retinopathy in adults with learning disability: current uptake and adjustments to facilitate equality of access. *British Journal of Learning Disabilities*. 2015;43(1):62-5.
116. Raman R, Srinivasan S, Roy R. Screening practices for diabetic retinopathy. *Expert Review of Ophthalmology*. 2015;10(6):519-21.
117. Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, Allaire BA, Song MS, Klein R, et al. The cost-effectiveness of three screening alternatives for people with diabetes with no or early diabetic retinopathy. *Health Serv Res*. 2011;46(5):1534-61.
118. Ribeiro L, Bandello F, Tejerina AN, Vujosevic S, Varano M, Egan C, et al. Characterization of Retinal Disease Progression in a 1-Year Longitudinal Study of Eyes With Mild Nonproliferative Retinopathy in Diabetes Type 2. *Investigative ophthalmology & visual science* [Internet]. 2015[citado junio 2019]; 56(9):5698-705 pp. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/central/articles/445/CN-01106445/frame.html>
119. Rosenberg JB, Friedman LB, Gurland JE. Compliance with screening guidelines for diabetic retinopathy in a large academic children's hospital in the Bronx. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2011;25(4):222-6.
120. Salardi S, Porta M, Maltoni G, Rubbi F, Rovere S, Cerutti F, et al. Infant and toddler type 1 diabetes: complications after 20 years' duration. *Diabetes Care*. 2012;35(4):829-33.
121. Sampson CJ, Tosh JC, Cheyne CP, Broadbent D, James M. Health state utility values for diabetic retinopathy: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2015;4:15.
122. Sandbæk A, Griffin SJ, Sharp SJ, Simmons RK, Borch-Johnsen K, Rutten GE, et al. Effect of early multifactorial therapy compared with routine care on microvascular outcomes at 5 years in people with screen-detected diabetes: a randomized controlled trial: the ADDITION-Europe Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 [citado junio 2019]; 37(7):2015-23. Disponible en: <http://onli->

nclibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/915/CN-01037915/frame.html

123. Scanlon PH. The preferences of people with diabetes for diabetic retinopathy screening. *Diabet Med.* 2012;29(7):836-7.
124. Semeraro F, Parrinello G, Cancarini A, Pasquini L, Zarra E, Cimino A, et al. Predicting the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2011;25(5):292-7.
125. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NMN, Kwak H, Dyer KH, Omar AF, et al. Peripheral lesions identified on ultrawide field imaging predict increased risk of diabetic retinopathy progression over 4 years. *Ophthalmology.* 2015;122(5):949-56.
126. Song H, Liu L, Sum R, Fung M, Yap MK. Incidence of diabetic retinopathy in a Hong Kong Chinese population. *Clin Exp Optom.* 2011;94(6):563-7.
127. Soto-Pedre E, Hernaez-Ortega MC, Vazquez JA. Six-year retrospective follow-up study of safe screening intervals for sight-threatening retinopathy in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(4):812-8.
128. Soto-Pedre E, Pinies JA, Hernaez-Ortega MC. External validation of a risk assessment model to adjust the frequency of eye-screening visits in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2015;29(4):508-11.
129. Stratton IM, Aldington SJ, Taylor DJ, Adler AI, Scanlon PH. A simple risk stratification for time to development of sight-threatening diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2013;36(3):580-5.
130. Tam VH, Lam EP, Chu BC, Tse KK, Fung LM. Incidence and progression of diabetic retinopathy in Hong Kong Chinese with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2009;23(3):185-93.
131. Thomas RL, Dunstan F, Luzio SD, Roy Chowdury S, Hale SL, North RV, et al. Incidence of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus attending the Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales: retrospective analysis. *BMJ.* 2012;344:e874.
132. Tye A, Wharton H, Wright A, Yang Y, Gibson J, Syed A, et al. Evaluating digital diabetic retinopathy screening in people aged 90 years and over. *Eye.* 2015;29(11):1442-5.
133. van der Heijden AA, Walraven I, van 't Riet E, Aspelund T, Lund SH, Elders P, et al. Validation of a model to estimate personalised screening frequency to monitor diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2014;57(7):1332-8.
134. van Eijk KND, Blom JW, Gussekloo J, Polak BCP, Groeneveld Y. Diabetic retinopathy screening in patients with diabetes mellitus in primary care: Incentives and barriers to screening attendance. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2012;96(1):10-6.
135. Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2014;57(12):2465-74.
136. Zwarenstein M, Shiller SK, Croxford R, Grimshaw JM, Kelsall D, Paterson JM, et al. Printed educational messages aimed at family practitioners fail to increase

- retinal screening among their patients with diabetes: a pragmatic cluster randomized controlled trial [ISRCTN72772651]. *Implement Sci.* 2014;9:87.
137. Kim HM, Lowery JC, Kurtz R. Accuracy of digital images for assessing diabetic retinopathy. *J Diabetes Sci Technol.* 2007;1(4):531-9.
 138. Phiri R, Keeffe JE, Harper CA, Taylor HR. Comparative study of the polaroid and digital non-mydratic cameras in the detection of referable diabetic retinopathy in Australia. *Diabet Med.* 2006;23(8):867-72.
 139. Ryan ME, Rajalakshmi R, Prathiba V, Anjana RM, Ranjani H, Narayan KM, et al. Comparison Among Methods of Retinopathy Assessment (CAMRA) Study: Smartphone, Nonmydratic, and Mydratic Photography. *Ophthalmology.* 2015;122(10):2038-43.
 140. Silva PS, Walia S, Cavallerano JD, Sun JK, Dunn C, Bursell SE, et al. Comparison of low-light nonmydratic digital imaging with 35-mm ETDRS seven-standard field stereo color fundus photographs and clinical examination. *Telemed J E Health.* 2012;18(7):492-9.
 141. Supapluksakul S, Ruamviboonsuk P, Chaowakul W. The prevalence of diabetic retinopathy in Trang province determined by retinal photography and comprehensive eye examination. *J Med Assoc Thai.* 2008;91(5):716-22.
 142. Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, Pilotto E, Varano M, Cavarzeran F, et al. Screening for diabetic retinopathy: 1 and 3 nonmydratic 45-degree digital fundus photographs vs 7 standard early treatment diabetic retinopathy study fields. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):111-8.

