

Argus II. Sistema de Prótesis de Retina

Argus II. Retinal Prosthesis System

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Argus II. Sistema de Prótesis de Retina

Argus II. Retinal Prosthesis System

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Argus II. Sistema de prótesis de retina. Lidia García Pérez, Vanesa Ramos García, Enrique Rodríguez de la Rúa, Ana Toledo Chávarri, Estefanía Herrera Ramos, Pedro Serrano Aguilar – Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 86 p.; 24 cm.

NIPO: 731-18-040-3

1. Prótesis retiniana 2. Retinosis pigmentaria 3. Tecnología emergente
I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Dirección: Lidia García Pérez

Autoría: Lidia García Pérez, Vanesa Ramos García, Enrique Rodríguez de la Rúa, Ana Toledo Chávarri, Estefanía Herrera Ramos, Pedro Serrano Aguilar

Documentalista: Estefanía Herrera Ramos

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 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

Para citar este informe: García Pérez L, Ramos García V, Rodríguez de la Rúa E, Toledo Chávarri A, Herrera Ramos E, Serrano Aguilar P. Argus II. Sistema de prótesis de retina. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017. Informes de tecnologías emergentes; Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Información dirigida a gestores y profesionales sanitarios.

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores externos.

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento a Carlos González por su apoyo técnico, a María del Mar Trujillo por su asesoramiento, a las empresas IMEX y Second Sight, y a los revisores externos por sus aportaciones.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: diciembre 2017

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio Canario de la Salud

NIPO: Anticipo de edición

Contacto: lidia.garciaperez@sescs.es

Argus II. Sistema de Prótesis de Retina

Argus II. Retinal Prosthesis System

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Índice

Siglas y acrónimos	8
Puntos clave	9
Key points	10
I. Introducción	13
I.1. Datos generales	13
I.1.1 Nombre de la tecnología	13
I.1.2. Descripción y características técnicas de la tecnología	13
I.1.3. Estado de desarrollo de la tecnología	16
I.1.4. Tipo de tecnología, relación con tecnologías previas, tecnología alternativa y/o en uso actual	16
I.1.5. Población diana	17
I.1.6. Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	17
I.2. Características clínicas	18
I.2.1. Ámbito de aplicación de la tecnología	19
I.2.2. Requerimiento para usar la tecnología	19
I.2.3. Difusión e introducción esperada de la tecnología	21
I.2.4. Recomendaciones e investigación en curso	21
II. Objetivo	23
III. Métodos	25
III.1. Seguridad, efectividad y coste-efectividad	25
III.1.1. Criterios de selección de los estudios	25
III.1.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección	26
III.1.3. Evaluación crítica del riesgo de sesgo	27
III.1.4. Extracción y síntesis de datos	27

III.2. Análisis de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes	27
IV. Resultados	29
IV.1. Seguridad y efectividad	31
IV.1.1. Características de los estudios incluidos	31
IV.1.2. Calidad metodológica de los estudios incluidos	38
IV.1.3. Descripción y análisis de los resultados	39
IV.1.3.1. Seguridad	39
IV.1.3.2. Efectividad	40
IV.2. Coste-efectividad	48
IV.2.1. Características y resultados de los estudios incluidos	48
IV.2.2. Valoración de la calidad metodológica	53
IV.3. Análisis de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes	54
V. Impactos	57
Contribución de los autores y revisores externos	59
Referencias	63
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	67
Anexo 2. Artículos excluidos	73
Anexo 3. Criterios de selección de pacientes en principales estudios primarios	78
Anexo 4. Valoración de la calidad de los artículos destacados	81
Anexo 5. Instrumento de Evaluación FLORA	82
Anexo 6. Valoración de la calidad de las evaluaciones económicas incluidas en esta revisión	84
Anexo 7. Lista de verificación de posibles aspectos éticos, de pacientes, organizativos, sociales y legales	86

Índice de tablas

Tabla 1. Características técnicas del Sistema de prótesis de retina Argus II.....	15
Tabla 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	29
Tabla 3. Características de los estudios incluidos	34
Tabla 4. Medidas de resultados incluidas en los artículos relacionados con el estudio principal NCT00407602	36
Tabla 5. Resultados de seguridad: Número de sujetos (y eventos) que han presentado eventos adversos con Argus II (NCT00407602).....	40
Tabla 6. Resultados de función visual (NCT00407602)	41
Tabla 7. Resultados de funcionalidad (orientación y movilidad) (NCT00407602).....	41
Tabla 8. Resultados de calidad de vida relacionada con la salud medida con VisQoL (NCT00407602)	42
Tabla 9. Resultados del experimento de Barry et al. 2012.....	44
Tabla 10. Resultados del experimento de Kotecha et al. 2014	45
Tabla 11. Características de las evaluaciones económicas incluidas	52
Tabla 12. Resultado de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática.....	52

Índice de figuras

Figura 1A. Imagen del implante.....	15
Figura 1B. Imagen del equipo externo	15
Figura 2. Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo)	30

Siglas y acrónimos

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CO	Coroideremia
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
ETS	Evaluación de tecnología sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
FLORA	Functional Low-Vision Observer Rated Assessment
IC	Intervalo de confianza
MeSH	Medical Subject Headings
N	Tamaño muestral
P	P valor
RCEI	Ratio coste-efectividad incremental
RP	Retinosis pigmentaria
VPU	Unidad de procesamiento de video

Puntos clave

- Argus II es una prótesis epirretiniana con marcado CE indicada para personas con degeneración de la retina externa de grave a extrema con capacidad residual de funcionamiento de la retina interna que tiene por objetivo mejorar la visión.
- Existen en el mercado y/o en desarrollo otras prótesis que tienen por objeto mejorar la visión de personas con nula o baja visión.
- Existe evidencia científica sobre la seguridad y efectividad del dispositivo Argus II en un período de seguimiento de 5 años (calidad de la evidencia moderada a partir de un estudio en 30 sujetos que fueron sus propios controles).
- El dispositivo Argus II puede conllevar complicaciones, principalmente en el primer año tras el implante, aunque no graves. Algunos pacientes requieren el explante de la prótesis.
- La función visual y la capacidad funcional mejora cuando los sujetos utilizan el dispositivo Argus II encendido en comparación con la que tienen sólo con su visión residual o con el dispositivo apagado.
- La calidad de vida mejora tras el implante de Argus II y se mantiene a los 3 años en aquellos pacientes cuya ceguera afectaba a su calidad de vida.
- Se identificaron dos evaluaciones económicas. La realizada para Europa por la industria desarrolladora de Argus II concluye que el dispositivo es coste-efectivo. La realizada por una agencia de evaluación de tecnologías sanitarias en Canadá concluye que no es coste-efectivo.
- Argus II ha sido implantado en aproximadamente 5 personas en España.
- El coste de la tecnología ronda aproximadamente los 120.000 € (incluido el dispositivo y la implantación pero no el seguimiento y rehabilitación posteriores). Puesto que la población susceptible

de recibirlo es pequeña, no debería suponer un gran impacto económico.

- En Reino Unido, NHS England anunció la financiación de Argus II en 10 pacientes en el marco de un *Commissioning through Evaluation (CtE) scheme*, mecanismo diseñado para recoger evidencias de tratamientos con resultados prometedores.
- El Argus II permite percibir luz/oscuridad y formas/objetos, pero estas mejoras pueden tener un gran impacto en las personas en terminus de movilidad y calidad de vida.

Key points

- Argus II is an epiretinal prosthesis with CE marking for people with severe to extreme external retinal degeneration with residual functioning capacity of the internal retina whose aim is to improve vision.
- There are other prostheses on the market and/or in development whose aim is to improve the vision of blind people or people with low vision.
- There is scientific evidence on the safety and effectiveness of the Argus II device over a 5-year follow-up period (moderate quality of evidence from a study in 30 subjects who were their own controls).
- The Argus II device can lead to complications, mainly in the first year after implantation, although not severe. Some patients require the explantation of the prosthesis.
- Visual function and functional ability improve when subjects use the Argus II device ON compared to only their residual vision or the device OFF.

- The quality of life improves after the Argus II implant and is maintained at 3 years in those patients whose blindness affected their quality of life.
- Two economic evaluations were identified. The European study by the manufacturer of Argus II concludes that the device is cost-effective. The study by a health technology assessment agency in Canada concludes that it is not cost-effective.
- Argus II has been implanted in approximately 5 people in Spain.
- The cost of the technology is approximately €120,000 (including device and implementation but not subsequent monitoring and rehabilitation). Since the target population is small, it should not have a large economic impact.
- In the UK, NHS England announced funding of Argus II in 10 patients under a Commissioning through Evaluation (CtE) scheme, a mechanism designed to collect evidence of treatments with promising results.
- Argus II allows patients to perceive light/darkness and shapes/objects, but these improvements can have a great impact on people in terms of mobility and quality of life.

I. Introducción

I.1. Datos generales

I.1.1 Nombre de la tecnología

Argus® II. Sistema de Prótesis de Retina (desarrollado por la compañía Second Sight).

I.1.2. Descripción y características técnicas de la tecnología

La prótesis de retina Argus® II es un implante biomédico diseñado para restaurar parcialmente la visión funcional a personas que hayan perdido la vista debido a una enfermedad degenerativa de la retina, como por ejemplo, la retinosis pigmentaria (RP), que daña gravemente los fotorreceptores del ojo. Argus® II está compuesto por unas gafas con una microcámara incorporada que graba lo que hay delante de la persona, enviando las imágenes a un ordenador que las procesa y luego las envía al cerebro, gracias a un chip implantado sobre la retina, permitiendo al paciente interpretar patrones de luz.

El equipamiento externo incluye unas gafas con una cámara de video en miniatura, y una pequeña unidad de procesamiento de video (VPU, del inglés, *video processing unit*) que se puede llevar colgada en el hombro a modo de bolso o enganchado a un cinturón. La cámara recoge la información visual y la envía a la VPU que procesa la imagen. La VPU dispone de varios botones que permiten el control de distintos algoritmos de procesamiento de imágenes, como la mejora del contraste o del contorno, por parte del usuario. La información recibida y procesada se transmite de forma inalámbrica desde una antena de transmisión situada en las gafas a la antena de recepción interna. La matriz de electrodos recibe las señales y los electrodos emiten pequeñas estimulaciones eléctricas cuya amplitud corresponde a la luminosidad de la escena en esa ubicación estimulando las células de la retina restantes. Esta estimulación induce respuestas celulares que transmiten la información visual mediante el nervio óptico al cerebro (como puntos de luz)

originando percepciones de patrones de luz que los pacientes aprenden a interpretar (Figura 1).

Tabla 1. Características técnicas del Sistema de prótesis de retina Argus II

Tipo de implante (localización)	Epirretiniano
Captura de imagen	Cámara externa, proyecta en campo visual de 20°
Transferencia de energía/datos	Inductiva
Tamaño de la matriz	3 mm diámetro
Material de la matriz	Poliímdida
Nº de electrodos	60
Diámetro del electrodo	200 µm separados por 575 µm
Material del electrodo	Platino
Tipo de electrodo	Superficie
Estimulación de parámetros	4-677 µA, 20 Hz

Hz: hertzios; mm: milímetros; µm: micrómetros; µA: microamperios

Figura 1A. Imagen del implante

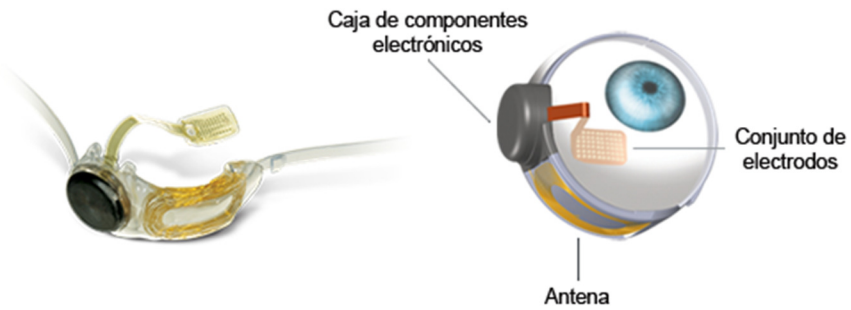
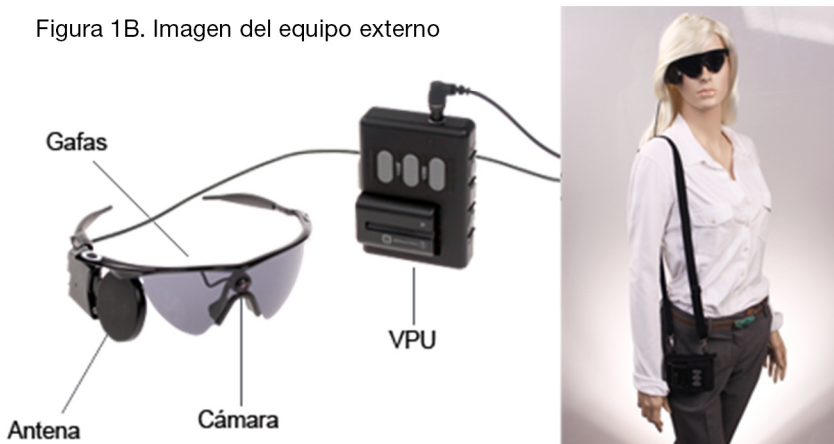


Figura 1B. Imagen del equipo externo



Nota: Imágenes utilizadas con permiso de Second Sight.

I.1.3. Estado de desarrollo de la tecnología

La primera generación del dispositivo Argus (o Argus I) fue probada en 2002 con 6 pacientes [1], uno de esos 6 pacientes tuvo un seguimiento de 10 años [2]. Posteriormente, con una tecnología más avanzada, el Argus II, se llevó a cabo un estudio piloto en México de dos pacientes en 2006 y un estudio en 10 centros de Europa y EE. UU. que comenzó en 2007. Argus II, segunda generación del dispositivo, recibió la marca CE en el 2011 y la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2013 [3].

I.1.4. Tipo de tecnología, relación con tecnologías previas, tecnología alterativa y/o en uso actual

Hasta el momento no ha habido alternativas terapéuticas efectivas para pacientes con visiones nulas o tan bajas que sean funcionalmente ciegos. En los últimos 20 años diversos grupos de investigación han ido desarrollando una serie de prótesis cuyo objetivo es mejorar la visión de este grupo de personas aunque todavía existen obstáculos técnicos que han frenado el desarrollo de un dispositivo que restaure plenamente la visión [4].

Argus II es un dispositivo activo implantable en el ojo (epirretiniano). Es un tipo de tecnología terapéutica, complementaria o aditiva, para personas con un diagnóstico de RP.

Actualmente existen otros dispositivos que tienen como objetivo mejorar la visión de personas con muy baja o nula visión [4]:

- Prótesis epirretinianas:
 - IMI (Intelligent Medical Implant), ahora llamado PIXIUM IRIS
 - Epi-Ret3 retinal prosthesis
- Prótesis subretinianas:
 - Artificial Silicone Retina
 - Alpha-AMS
 - Boston Retinal Implant Project
 - Photovoltaic Retinal Prosthesis Liquid Crystal Prosthesis
- Prótesis supracoroideas:
 - NIDEK Visual Prosthesis 3D Stacked Retinal
 - Bionic Vision Australia

El implante subretiniano Alpha-AMS (Retina Implant AG, Alemania) [5] y el implante epirretiniano IRIS R (Pixium, Francia) [6] han sido aprobadas para su uso en pacientes con RP.

Otros dispositivos se encuentran en desarrollo (Bio-Retina o HD CMOS flexible).

I.1.5. Población diana

Está dirigido a personas con muy baja o nula visión a consecuencia de la degeneración de la retina o distrofias de las capas externas de la retina, como la RP. En España está autorizado en personas con degeneración de la retina externa de grave a extrema.

I.1.6. Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Argus® II está autorizado y disponible para su utilización y venta fuera de ensayos clínicos.

En EE. UU. obtuvo la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para RP en 2013 [3,7], ofreciéndose actualmente en 22 ciudades de EE.UU. [7]. En Canadá obtuvo la aprobación en diciembre de 2014 por *Health Canada* [7]. El *Ontario Health Technology Advisory Committee* recomienda su financiación pública para la RP avanzada; el *Ministry of Health and Long-Term Care* está actualmente revisando esta recomendación [8].

En Europa Argus II obtuvo el marcado CE en 2011 [3]. En concreto el sistema Argus® II tiene marca CE para las personas que cumplan los siguientes criterios:

- Adultos de al menos 25 años de edad.
- Degeneración de la retina externa grave a extrema.
- Algo de percepción lumínica residual. Si no queda nada de percepción lumínica residual, la retina interna tiene que ser capaz de responder a estimulación eléctrica.

En Reino Unido, NHS England anunció la financiación de Argus II en el marco de un *Commissioning through Evaluation (CtE) scheme*, mecanismo diseñado para recoger evidencias de tratamientos con resultados prometedores. Este programa incluiría 10 pacientes con RP que serían operados durante 2017 en el *Manchester Eye Hospital* y en el *Moorfields Eye Hospital*, para luego ser monitorizados durante un año [9].

En España la tecnología no está incluida actualmente en la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud.

I.2. Características clínicas

La retinosis pigmentaria (RP) es una distrofia de la retina externa que se produce por la muerte progresiva de fotorreceptores por apoptosis, afectando principalmente a los bastones, aunque cuando la enfermedad avanza puede afectar también a los conos. Es una enfermedad con una enorme heterogeneidad genética y dependiendo de cuál sea la mutación y el gen concreto que la cause, el grado de progresión puede variar [10]. La RP es la enfermedad más frecuente dentro del grupo de distrofias hereditarias de retina [11].

Es la causa más habitual de ceguera de origen genético en población adulta [12], afectando alrededor de 27 de cada 100.000 personas de la población general [13] aunque esta cifra puede variar de unos países a otros. En España, el número de afectados es superior a 15.000, estimándose en más de 500.000 las personas portadoras de los genes defectuosos y por tanto, posibles transmisores de esta enfermedad. Las estadísticas coinciden en que la RP es algo más frecuente en varones (entre el 55-65% de los afectados son varones) [14] y aunque es frecuente que la etapa de aparición de la RP sea en la adolescencia [10], afecta de forma parecida a jóvenes y adultos, siendo responsable de casi el 50% de todos los casos de baja visión y, a menudo, causa de cuadros intratables [14].

En general, el curso clínico y típico de la RP supone la pérdida progresiva del campo visual periférico y la ceguera nocturna, asociado a la presencia de pigmentación en espículas en el fondo del ojo, atenuación arteriolar y palidez papilar. La visión central suele mantenerse preservada hasta fases avanzadas de la enfermedad [10]. El hecho de que su inicio sea temprano conlleva que un gran número de afectados de RP sean legalmente ciegos aproximadamente a los 40 años de edad, debido al estrechamiento del campo visual. En España se define como ceguera legal cuando el campo visual es menor o igual a 10°. Este hecho implica generalmente una pérdida de independencia y problemas para la orientación, movilidad, lectura, escritura, etc. [14].

Por su parte la corioideremia es una enfermedad de herencia recesiva ligada a X por lo que generalmente afecta a varones. En ella se produce una atrofia que afecta primariamente a la coriocapilar y acaba afectando a la retina externa [15]. La enfermedad suele ser únicamente ocular la mayor parte de los casos, pero a veces asocia otros síntomas sistémicos

por ser parte de un síndrome más complejo. Los síndromes más frecuentes son el síndrome de Usher y el síndrome de Bardet-Biedl [11].

I.2.1. Ámbito de aplicación de la tecnología

El ámbito de aplicación de esta tecnología es la atención especializada hospitalaria.

I.2.2. Requerimiento para usar la tecnología

Requerimientos de infraestructura y formación

La implantación del dispositivo Argus II puede realizarse en centros hospitalarios donde habitualmente se realicen cirugías oculares. El mayor requerimiento radica en la experiencia y entrenamiento del cirujano para realizar una técnica que no es común. Por otro lado, dado que los pacientes requieren de un seguimiento y proceso rehabilitador post-cirugía, es necesario contar con equipos multidisciplinares en el centro asistencial.

Tanto los sujetos implantados con la tecnología Argus II como los profesionales sanitarios deben estar preparados para el largo proceso de rehabilitación de los sujetos receptores de la tecnología [16]. Algunos autores [17] sugieren que los médicos encargados de implantar el sistema Argus II deben tener en cuenta que los sujetos con RP pueden ser psicológicamente frágiles y estar sujetos a problemas neuropsiquiátricos que dificultarían la adaptación a la nueva manera de ver que proporciona este dispositivo, ya que los sujetos con tan baja visión a menudo pueden verse afectados por alucinaciones visuales [18]. Por ello, Rizzo et al. [16] recomiendan que los sujetos receptores de prótesis retinianas tengan un seguimiento por un equipo multidisciplinar, formado por un psicólogo, oftalmólogo, cirujano de la retina y especialista en rehabilitación visual, con el objetivo de proporcionar ayuda para interpretar los patrones visuales producidos y ayudarles a discernir entre la realidad y las expectativas irrazonables que puedan llegar a alcanzar.

A partir del informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) realizado por Health Quality Ontario [8] es posible identificar las implicaciones en uso de recursos directamente relacionados con el dispositivo Argus II y con la rehabilitación de la visión:

- Sistema Argus II:

- Dispositivo: implante epirretiniano y componentes externos (gafas y unidad de procesado de vídeo)
 - Procedimiento quirúrgico: quirófano, materiales diversos, tiempo del cirujano y enfermeros
 - Reemplazo de ciertas partes retinianas: cada año es necesario reemplazar determinadas partes del implante
 - Exámenes del ojo antes de la intervención quirúrgica: tiempo de los profesionales, pruebas
 - Reemplazo de los instrumentos quirúrgicos.
- Rehabilitación de la baja visión:
 - Exámenes del ojo tras la intervención quirúrgica: tiempo de los profesionales y diversas pruebas
 - Activación y ajuste del sistema, incluida calibración, en 6 sesiones tras la operación.
 - Kits para el entrenamiento en el uso del sistema, para uso en el centro sanitario o en el hogar del paciente.
 - Tiempo del especialista en rehabilitación visual para rehabilitación de la baja visión: realiza sesiones de rehabilitación en el centro sanitario, en el hogar, en el lugar de trabajo del paciente o incluso en lugares públicos.
 - Coordinación del paciente: es necesario un programa de seguimiento con visitas para dar apoyo al paciente.
 - Mantenimiento del equipo: el dispositivo requiere de un mantenimiento anual para ajustar el sistema y realizar pruebas psicofísicas y del sistema de comunicación.

Coste y precio unitario

Según información recogida en la web de IMEX, anterior empresa proveedora de Argus II en España, el coste del implante ronda los 120.000 €. En una evaluación económica realizada en Europa el coste del dispositivo más su implantación era 90.800 € (euros de 2012) [19]. En una evaluación económica realizada en Canadá el coste del dispositivo es de 179.850 \$, 195.906 \$ si incluimos el coste de la implantación (dólares canadienses de 2017) [8], 120.000 y 130.000 € respectivamente al cambio. A estos costes habría que añadir el coste de la rehabilitación y del seguimiento del paciente, incluidas las potenciales complicaciones.

Estos costes deben tomarse con cautela ya que no ha sido posible confirmar el coste con la empresa proveedora en España.

I.2.3. Difusión e introducción esperada de la tecnología

De acuerdo a informaciones recopiladas en la web de IMEX (anterior empresa proveedora de Argus II en España) y a informaciones facilitadas por expertos, Argus II se ha implantado en España en unas 5 personas en dos centros, 4 en el Centro Oftalmológico Barraquer (Barcelona) y una persona en el Hospital La Arruzafa (Córdoba). El primer implante se realizó en España en 2014.

Dado el coste de la tecnología y el pequeño número de pacientes susceptible de recibir el Argus II, no se espera una introducción rápida de la tecnología en España.

A pesar de repetidos contactos con la empresa fabricante en EE. UU., no ha sido posible conocer a fecha de cierre del presente informe el nombre de la empresa proveedora de Argus II en España en la actualidad o futuro inmediato.

I.2.4. Recomendaciones e investigación en curso

La guía de práctica clínica para las distrofias hereditarias de retina [11] resume la evidencia respecto a la existencia de algunas alternativas de tratamiento disponibles para pacientes con diagnóstico de RP. Entre ellas destacan los implantes retinianos electrónicos con tres tipos de localización: epirretiniana, subretiniana o supracoroidea [20], como el implante epirretiniano EPIRET 3 [21] o los implantes de microchip artificiales de silicona implantados en el espacio subretiniano temporal superior [22]. Sin embargo, estos dispositivos han sido probados en tres estudios clínicos no aleatorizados con una cohorte muy pequeña de pacientes con RP. La guía [11] concluye que:

- Son muy pocos los estudios de calidad disponibles para informar sobre la eficacia y seguridad de los implantes retinianos electrónicos en las distrofias hereditarias de retina.
- Los implantes retinianos constituyen una línea de investigación prometedora pero que se encuentra en las primeras fases de su desarrollo.
- Distintas prótesis electrónicas retinianas probadas en un número muy pequeño de pacientes con RP han obtenido resultados positivos, sin embargo, la investigación en este campo está en un estadio aún muy inicial (calidad de la evidencia baja).

Estas conclusiones llevan a la guía a formular una recomendación condicional que sugeriría la colocación de prótesis de visión artificial en determinados pacientes en el contexto estricto de investigación y tras un proceso de toma de decisiones compartidas entre el profesional y el paciente [11].

Una búsqueda en *ClinicalTrials.gov* [23] y en *International Clinical Trials Registry Platform* [24] en julio de 2017 permitió identificar 5 registros de estudios clínicos que evalúan el sistema Argus II. De los 5 estudios, uno solo es experimental [NCT00407602]. De este estudio ya hay resultados publicados. Hablamos ampliamente de él en el apartado de resultados de la revisión sistemática de la literatura en este mismo informe. Los otros 4 estudios son observacionales y prospectivos. Mientras tres de ellos son promovidos por Second Sight y se encuentran reclutando pacientes [NCT01490827, NCT01860092, NCT02303288], un cuarto estudio es promovido por la *University Health Network* (Toronto) y se desconoce el estado del reclutamiento aunque tendría que haberse terminado en enero de 2017 [NCT01999049].

Los tres estudios que en la actualidad están reclutando pacientes tienen entre sus objetivos evaluar la tasa de eventos adversos asociados al dispositivo a 2 años [NCT02303288], 3 años [NCT01490827] y 5 años [NCT01860092] tras el implante del sistema Argus II. Los estudios NCT01490827 y NCT02303288 evalúan además la función visual, a partir de tareas como localización del objeto, dirección del movimiento y agudeza visual después de un período de 3 [NCT01490827] y 5 años [NCT02303288]. Dos de los tres estudios [NCT01860092, NCT02303288] utilizan el instrumento FLORA (*Functional Low-Vision Observer Rated Assessment*). Uno de ellos utilizará además el cuestionario de autoevaluación VFQ-25 (*The National Eye Institute Visual Function Questionnaire*) [NCT02303288]. Del estudio NCT01490827 ya se han publicado algunos resultados como puede verse en el apartado de resultados de la revisión sistemática de la literatura en este mismo informe. Las fechas previstas de finalización de recogida de datos de medidas de resultados primarias y el tamaño muestral previsto son:

- NCT01490827: diciembre de 2018 (N=45)
- NCT01860092: agosto de 2023 (N=53), en EE. UU.
- NCT02303288: noviembre de 2018 (N=18), en Francia.

Otros estudios que tienen por objetivo evaluar Argus II en otras poblaciones (degeneración macular asociadas a la edad, por ejemplo) se encuentran en marcha según *ClinicalTrials.gov*.

II. Objetivo

- Revisar la literatura sobre la seguridad, efectividad y coste-efectividad del sistema Argus II.
- Informar sobre las dimensiones éticas, organizativas, legales y de otro tipo de la prótesis Argus II con el objeto de ayudar a la toma de decisiones.

III. Métodos

III.1. Seguridad, efectividad y coste-efectividad

Para intentar dar respuesta a los objetivos de esta ficha técnica, se realizó una revisión sistemática de artículos científicos publicados y de otra documentación relevante.

Se elaboró un protocolo en el que se especificó el objetivo de esta revisión, la estrategia de búsqueda, las bases de datos electrónicas para efectuar la búsqueda, los criterios de selección de estudios y los procedimientos de síntesis de resultados a utilizar. Estos acuerdos adoptados a priori, se exponen con detalle a continuación:

III.1.1. Criterios de selección de los estudios

Se seleccionaron aquellos trabajos originales que cumplieron los siguientes criterios.

Diseño de estudios:

- Para la revisión de la eficacia y efectividad se incluyeron estudios primarios experimentales y estudios primarios observacionales. Se excluyeron informes de casos.
- Para la revisión del coste-efectividad se incluyeron: evaluaciones económicas completas: análisis coste-beneficio, coste-utilidad, coste-efectividad, coste-consecuencia y minimización de costes y de forma complementaria, estudios de costes realizados en el contexto Español.

Población:

Personas de cualquier edad, con pérdida grave extrema de visión debido a RP o degeneración de la retina externa grave a extrema.

Intervención:

Se incluyeron estudios que evaluaron el sistema de prótesis de retina Argus II. Se excluyeron aquellos estudios en los que se evaluó la primera generación del dispositivo (Argus o Argus I).

Comparador:

Tratamiento habitual u otros sistemas de implantes o prótesis retinianas que mejoran gradualmente la visión.

Medidas de resultado:

- Seguridad: complicaciones graves relacionados con el dispositivo Argus II y/o con la cirugía, dispositivos retirados debido a efectos secundarios y/o repetición de cirugía.
- Efectividad: función visual, orientación y movilidad, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Dada la naturaleza del dispositivo se están explorando nuevas formas de medir resultados en este tipo de pacientes. Estas nuevas medidas serán incluidas siguiendo recomendaciones de expertos.
- Coste-efectividad: ratio coste-efectividad incremental, ratio coste-utilidad incremental y/o coste y resultados de cada alternativa.

Idioma de la publicación:

Solo fueron seleccionados los estudios publicados en inglés o español.

III.1.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

Inicialmente, se realizó una búsqueda preliminar para localizar posibles informes de ETS emitidos por otras agencias y/o revisiones sistemáticas previas sobre el tema que pudieran proveer información de fondo de interés para nuestra revisión. Para ello, se consultó el meta-buscador *Tripdatabase*.

Con la finalidad de identificar estudios primarios relevantes y revisiones sistemáticas se consultaron en las siguientes bases de datos electrónicas: Medline (Ovid SP), Embase (Elsevier), CINAHL (Ebsco), Cochrane Library (Wiley), PubMed (NLM), BVS, CRD, ICTRP (WHO), Medes, desde la fecha de inicio en cada base de datos hasta la actualidad (julio 2017). La estrategia de búsqueda utilizada se diseñó inicialmente

para Medline, combinando vocabulario controlado junto a términos en texto libre referidos a la tecnología (Argus, Retinal Prosthesis) y a la patología (retinosis pigmentaria). No se aplicó ningún tipo de restricción (idioma, fecha, edad, género, etc.). Dicha estrategia fue posteriormente adaptada a las demás bases de datos bibliográficas seleccionadas. La estrategia de búsqueda completa en las diferentes bases de datos puede consultarse en el anexo 1.

Dos revisores trabajaron de forma independiente y en paralelo para llevar a cabo el proceso de selección de estudios en dos etapas. La primera etapa consistió en la selección de estudios por título y resumen y la segunda en la selección definitiva de estudios tras evaluar a texto completo, teniendo presente los criterios de inclusión mencionados anteriormente. Cuando hubo discrepancia entre los revisores, se discutió y se resolvió por consenso.

III.1.3. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

Se presenta la calidad de los estudios clínicos valorada con la ayuda del instrumento ROBINS-I para estudios no aleatorizados [25]. Para la valoración de las evaluaciones económicas se ha utilizado la lista de comprobación de López Bastida et al. [26].

III.1.4. Extracción y síntesis de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo utilizando una hoja en formato Excel, diseñada previamente. Inicialmente, se realizó una prueba piloto de extracción independiente por dos revisores en dos de los estudios para unificar criterios de extracción. Posteriormente, la extracción de cada estudio fue llevada a cabo por un solo revisor y comprobada por un segundo y tercer revisor.

III.2. Análisis de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes

Para la evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes relativos a la tecnología, se ha adaptado el marco evaluativo de EUnetHTA así como

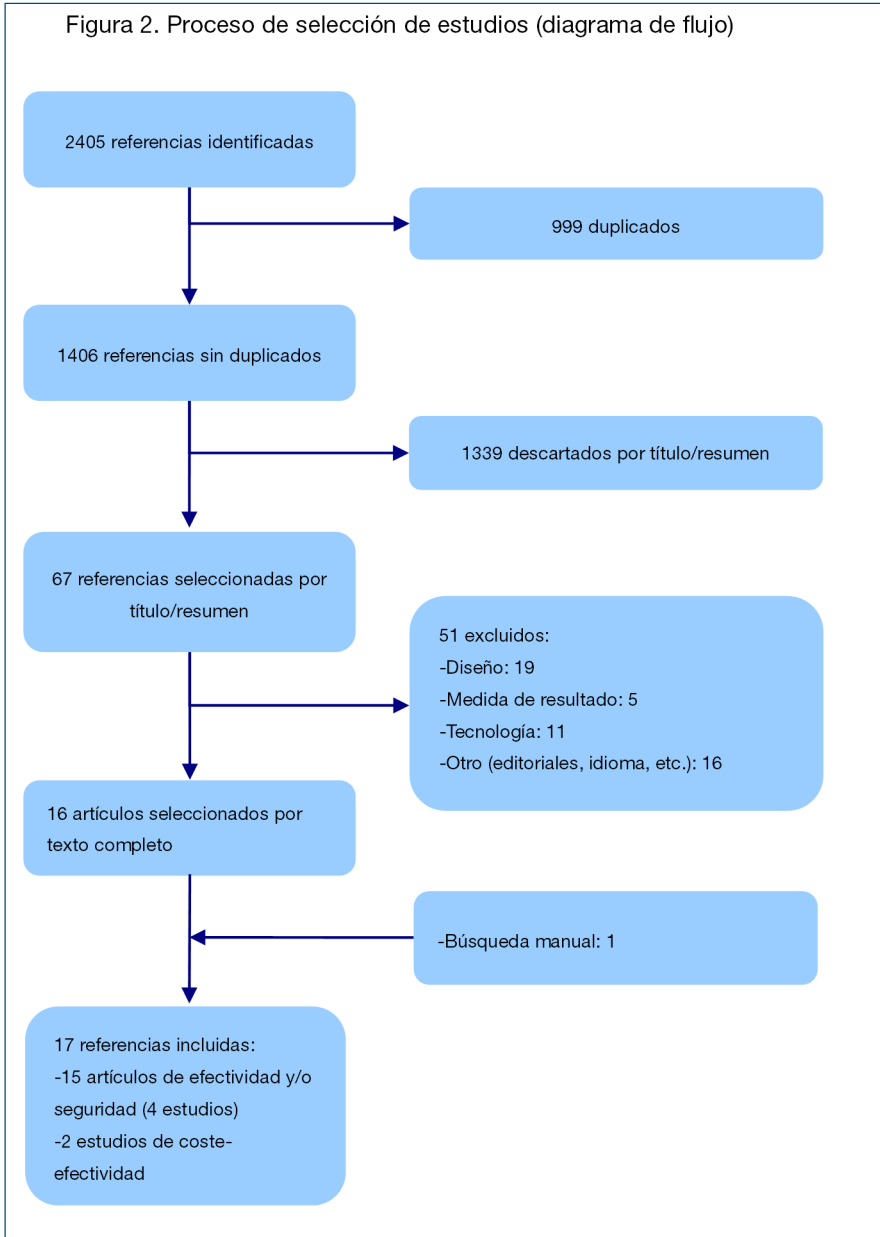
los criterios establecidos por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud [27][28]. La identificación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes procede de los artículos de la búsqueda sistemática general que trataban estas cuestiones. Dos revisores identificaron 7 artículos, a los que se añadió un informe de ETS. Estas referencias trataban sobre uno o varios de estos aspectos y fueron incluidas para ser utilizadas en esta sección. Se presenta una revisión narrativa del contenido de dichos artículos. En el anexo se muestran las respuestas a las preguntas del listado de verificación para los posibles aspectos éticos, organizativos, sociales y legales que deban tenerse en cuenta para el caso que nos ocupa.

IV. Resultados

Tras aplicar las estrategias de búsqueda en las bases de datos electrónicas consultadas, se localizaron 2405 referencias bibliográficas, 1406 referencias una vez eliminados los duplicados (Tabla 2). A partir de la lectura de títulos y resúmenes se seleccionaron 67 referencias; a partir de la lectura de texto completo se seleccionaron un total de 16 artículos. La búsqueda manual permitió identificar un artículo adicional por lo que finalmente fueron incluidos en la revisión 17 artículos [8,16,19,29–44] que se corresponden con 4 estudios primarios sobre la efectividad y seguridad (12 artículos relacionados con único estudio experimental) y 2 estudios sobre el coste-efectividad del Argus II. La figura 2 muestra las cifras de referencias bibliográficas y los artículos seleccionados, incluidos y excluidos a lo largo del proceso. El listado de los artículos excluidos puede verse en el anexo 2.

Tabla 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica				
Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha inicial	Fecha de acceso	Nº de resultados
MEDLINE	Ovid	1946	17/07/17	786
EMBASE	Elsevier	1974	17/07/17	679
CINAHL	EBSCOhost	1982	17/07/17	190
COCHRANE	Wiley	1995	17/07/17	156
PUBMED	NLM	1947	17/07/17	556
BVS	OMS	1988	17/07/17	31
CRD	DARE	1994	17/07/17	7
TOTAL				2405
Duplicados (tras fusionar las búsquedas)				999
TOTAL sin duplicados				1406

Figura 2. Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo)



IV.1. Seguridad y efectividad

IV.1.1. Características de los estudios incluidos

La tabla 3 recoge las características principales de los estudios incluidos.

Se ha identificado e incluido en la revisión un estudio principal cuyo objetivo es evaluar la efectividad del Argus II [29] (**NCT00407602**). Este estudio, con número de registro en clinicaltrials.gov NCT00407602 y promovido por la industria desarrolladora del dispositivo, fue realizado en Francia, México, Suiza, Reino Unido y EE.UU. Tiene un diseño prospectivo de un solo brazo donde el grupo intervenido es su propio control. La muestra está formada por 30 sujetos, 29 con RP y un sujeto con coroideremia. Los criterios de inclusión y exclusión de pacientes se detallan en el anexo 3. El 70% de los sujetos en la muestra final son hombres y la edad media es 58 años, con un rango de 27 a 77 años. Este estudio reclutó pacientes desde junio de 2007 a agosto de 2009, y tiene previsto completar el estudio en septiembre de 2019.

Según el registro del estudio NCT00407602 [29], las medidas de resultado primarias son: la función visual, medida a través de la agudeza visual, y la seguridad (efectos adversos informados) a los 5 años tras el implante del sistema Argus II; y las medidas de resultado secundarias son: las actividades de la vida diaria, la calidad de vida, la orientación y movilidad, la visión espacial, la estabilidad del implante y la funcionalidad del sistema tras 5 años de implantación con Argus II.

La búsqueda y selección permitieron identificar 12 artículos publicados entre 2011 y 2017 [30–41] con resultados del estudio principal NCT00407602 o cuya muestra proviene de dicho estudio. La muestra final seleccionada para cada uno de los artículos es variable.

Las medidas de resultado informadas en estos 12 artículos son diversas. En tres artículos se informa de las medidas de resultado de seguridad, función visual, orientación y movilidad con 1, 2 y 3 años de seguimiento [37,38,41]. En un artículo más reciente se informa de medidas de resultado de seguridad y función visual a 5 años [41]. A pesar de que este artículo [41] informa de la medida de resultado de funcionalidad (orientación y movilidad) estos datos no han sido extraídos para esta revisión debido a que están representados en figuras y no en tablas. Otros artículos informan de los resultados de una única medida y para distintos periodos. De este modo, en 4 de los 12 artículos incluidos [30,31,36,40] evaluaron sólo la medida de resultado de función visual utilizando distintos experimentos y/o tareas en cada uno de ellos. La

CVRS se informa en un único artículo para un período de tiempo de 12 a 36 meses [35]. En los 3 artículos restantes [32–34] se informan de otras medidas de resultado.

La tabla 4 detalla las medidas de resultado y el tamaño muestral final de cada artículo relacionado con el estudio NCT00407602.

Un segundo estudio promovido por la industria desarrolladora de Argus II (**NCT01490827**), se encuentra en marcha en Italia y Alemania. Se trata de un estudio de vigilancia postcomercialización en pacientes con degeneración retiniana externa [42]. El diseño es el de una cohorte, observacional y prospectivo. La medida de resultados primaria es la seguridad (eventos adversos según su naturaleza y tasa de ocurrencia) tras 3 años de implantación del sistema Argus II. Como medida secundaria se evalúa la función visual a partir de pruebas como la localización de un cuadrado, dirección del movimiento, y agudeza visual determinada con un optotipo de franjas con diferentes frecuencias espaciales, también después de 3 años de implantación con el sistema Argus II. Según protocolo el tamaño muestral estimado y previsto es 45 pacientes. Hasta el momento, el único artículo publicado informa de resultados de seguridad en 7 sujetos con RP (57% hombres, edad media de 60 años [43]. Los criterios de inclusión y exclusión de pacientes se detallan en el anexo 3. Este estudio está actualmente en proceso de reclutamiento y la fecha de término prevista para culminar la recogida de datos primarios es mayo de 2021.

La estrategia de búsqueda permitió identificar otros dos estudios [16,44] cuya muestra es, en principio, independiente de los dos estudios anteriormente mencionados, aunque uno de ellos reclutó a los pacientes en un centro que participó en el estudio principal [44]. **Rizzo et al.** [16] informan de una serie de casos formada por pacientes con RP y coroideremia (N=6). Las medidas de resultado primarias incluidas en Rizzo et al. son la seguridad y la función visual medida en un período de 1 año tras el implante del sistema Argus II. **Garcia et al.** [44] informan de un experimento realizado con un diseño de casos y controles: 4 sujetos implantados con el sistema Argus II y 11 sujetos con visión normal que actúan como controles. Las medidas de resultado en Garcia et al. [44] son el acierto/error al realizar las tareas de reproducir una figura (definida como un camino) y completar un triángulo. En ambos estudios hay mayor

proporción de hombres que de mujeres y la edad media varía entre 45 y 66 años.

Tabla 3. Características de los estudios incluidos

Estudio	País	Financiación	Diseño	Población y tamaño muestral	Hombres / Mujeres (%)	Edad media en años (±DE) (rango)	Medidas de resultado
NCT00407602 Varios autores (*)	Francia, México, Suiza, Reino Unido, Estados Unidos	-National Institute of Health National Eye Institute (**) -Second Sight Medical Products, Inc	Estudio clínico, prospectivo, multicéntrico, de grupo único donde el grupo intervenido es su propio control (Fase II)	N=30 RP (29) CO (1)	70%/30%	58 ± 10 (27-77)	Primaria: Agudeza visual y seguridad (a los 5 años) Secundaria: Actividades de la vida diaria, calidad de vida, orientación y movilidad, visión espacial, estabilidad del implante y funcionalidad del sistema (a los 5 años)
NCT01490827 Castaldi 2016 (***)	Italia, Alemania	Second Sight Medical Products, Inc	Observacional, cohorte prospectiva	Pacientes con degeneración retiniana y Argus II implantado N=7 RP	57%/43%	60 ± 6 (NI)	Primaria: Eventos adversos: naturaleza y tasa de eventos adversos (hasta 3 años desde el momento de la implantación) Secundaria: Función visual: localización de un cuadrado, dirección de movimiento, agudeza visual medida con optotipo de franjas (hasta 3 años desde el momento de la implantación)
Rizzo 2014	Italia	No informado	Observacional, serie de casos	Pacientes con Argus II implantado N=6 (5 RP, 1 CO)	83%/17%	45,0 ± 10,9 (30-59)	Seguridad y función visual tras 1 año del implante

Tabla 3. Características de los estudios incluidos

Estudio	País	Financiación	Diseño	Población y tamaño muestral	Hombres / Mujeres (%)	Edad media en años (±DE) (rango)	Medidas de resultado
García 2015	Reino Unido	James S. McDonnell Foundation 21st Century Science Scholar in Understanding Human Cognition Program; NIHR Biomedical Research Centre for Ophthalmology at Moorfields Eye Hospital and University College London	Observacional, casos y controles	4 casos con Argus II implantado: 3 RP y 1 CO 11 controles (vista normal)	75%/25%	66,0 (49-77)	Reproducir una figura (un camino) y completar un triángulo

*Resultados del estudio publicados en diversos artículos: Ahuja 2011, Barry 2012, Da Cruz 2013, Da Cruz 2016, Dagnelie 2016, Dorn 2013, Duncan 2017, Geruschat 2016, Ho 2015, Humayum 2012, Kotecha 2014; Luo 2015.

**NIH 5R01EY012893-10, NIH 1RC3EY020778-01

***Estudio reclutando sujetos en la actualidad, estiman completar los datos primarios en diciembre de 2018; el tamaño muestral estimado es 45.

CO: Coroideremia; DE: Desviación estándar; NI: No se informa; RP: Retinosis pigmentaria

Tabla 4. Medidas de resultados incluidas en los artículos relacionados con el estudio principal NCT00407602

Artículo	Medidas de resultado	N final
Ahuja 2011	Función visual (localización de un objeto)	27
Barry 2012	Función visual a través de pruebas de dirección del movimiento	21
Da Cruz 2013	Test 1: Identificación de letras y palabras en tres grupos (A, B y C). Test 2: Evaluación de la resolución espacial efectiva a partir de la presentación aleatoria de cartas con 5 letras de diferente tamaño y con un límite de tiempo de 60 segundos. Test 3: Reconocimiento de palabras comunes de 2, 3 y 4 letras en un límite de tiempo de 120, 180 y 240 segundos. Estas pruebas se realizaron con una media de tiempo de implante de la tecnología en los individuos de 19,9 meses [8,6–34,8]	26
Da Cruz 2016 (*)	Seguridad (número, gravedad y relación de efectos adversos) y función visual a 3 y 5 años	27
Dagnelie 2016	Tareas de la vida real: clasificación de calcetines, seguimiento del camino por una acera y la dirección de la caminata en la acera	28
Dorn 2013	Experimento 1: Detección de la dirección de movimiento de una barra móvil de alto contraste en un monitor de pantalla plana con el sistema apagado y encendido. Experimento 2: Detección de la dirección de movimiento de una barra móvil de alto contraste en un monitor de pantalla plana con el sistema encendido en los individuos que obtuvieron diferencias significativas al realizar el Test 1 (N=11) En total se contemplaron tres condiciones y se compararon datos de mapeo aleatorio del segundo experimento, datos de mapeo normal con el sistema encendido y datos con el sistema apagado (a los 3, 6, 12, 18, 24 y 36 meses)	28
Duncan 2017 (*)	Calidad de vida medida por medio de VisQoL a los 3, 6, 12, 18, 24 y 36 meses.	9-20
Geruschat 2016	Función visual evaluada por el observador usando el instrumento FLORA (parte 2) en un periodo de 36 meses de media (rango 18-44).	26
Ho 2015	Seguridad (número, gravedad y relación de efectos adversos) (al año y a los 3 años de seguimiento) Función visual y rendimiento en tareas de orientación y movilidad (al año y a los 3 años de seguimiento) Test de localización del cuadrado, de dirección del movimiento y de agudeza visual medida con optotipo de franjas	28

Humayum 2012	Seguridad (número, gravedad y relación de efectos adversos) Función visual y rendimiento en tareas de orientación y movilidad (a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses): localización del cuadrado, dirección del movimiento	28
Kotecha 2014	Funcionalidad (orientación y movilidad) a través del agarre de un objeto de alto contraste tras el implante	6
Luo 2015	Función visual (localización y agarre de un objeto)	5
*Estudios destacados al presentar resultados a 5 años de las medidas de resultados primarias y secundarias recogidas en el registro en ClinicalTrials.gov.		

IV.1.2. Calidad metodológica de los estudios incluidos

La calidad metodológica del estudio principal NCT00407602 ha sido valorada mediante el instrumento ROBINS-I para estudios no aleatorizados [25]. Dada la baja prevalencia de la RP y en concreto de la población con RP que cumpliera con criterios de selección era dificultoso poder realizar un ensayo clínico aleatorizado. Esto justifica que los autores hayan diseñado un ensayo clínico prospectivo, no aleatorizado y de un único brazo, donde cada paciente hace de su propio control (antes del implante).

No se han identificado riesgos por la existencia de confusores potenciales, sesgo de selección o de publicación. Sí existe la posibilidad de que haya riesgo de medición. En primer lugar, el tipo de dispositivo dificulta que el paciente o los evaluadores puedan ser enmascarados. En segundo lugar, en el caso concreto de la medición de la CVRS, el cuestionario VisQoL es específico para problemas de visión pero ha sido construido y validado en un número reducido de personas con problemas de visión graves. La elección de este cuestionario está justificada en la medida en que en el momento de comienzo del estudio no había cuestionarios específicos para esta población [8]. Esto entronca con las dificultades de medir avances tan limitados en esta población. Por otro lado, se ha identificado cierto sesgo de informe ya que da Cruz et al. (2016) [39] informan de resultados de efectividad para 21 o 22 pacientes mientras que informa de seguridad en 27 pacientes. Por último, se recuerda que los estudios están financiados por la industria desarrolladora.

La valoración de la calidad metodológica de los artículos destacados se presenta en el anexo 4.

En un informe del *Health Quality Ontario* [8] sobre el Argus II se presenta la valoración del riesgo de sesgo de todos los artículos relacionados y la valoración de la calidad de la evidencia. Según este informe no se encuentran limitaciones importantes en riesgo de sesgos, inconsistencia, indireccionalidad o imprecisión, y no se detectan sesgos de publicación. Además, dado que Argus II es uno de los pocos tratamientos que en la actualidad restaura parcialmente la función visual, el informe canadiense aumenta en un punto la gradación, de modo que la calidad de la evidencia se considera moderada ⊕⊕⊕⊙ para todas las medidas de resultado a pesar de partir de estudios que consideran observacionales. La única excepción a esta regla es la medida de

resultado Asistencia (dominio en cuestionario VisQoL) donde el pequeño tamaño muestral y la imprecisión llevan a considerar la calidad baja ⊕⊕○○.

IV.1.3. Descripción y análisis de los resultados

IV.1.3.1. Seguridad

Tres artículos, provenientes del estudio NCT00407602, informaron de la aparición de eventos adversos asociados al dispositivo Argus II, en un período de seguimiento que va desde los 6 meses hasta los 5 años [37,38,41]. Algunos de los principales eventos adversos asociados tras la implantación del sistema Argus II son: la erosión conjuntival, el desgarro de la retina, la opacidad corneal o la hipotonía. El 60% de los pacientes (18 de 30) no sufrieron ningún evento adverso en los 5 años posteriores al implante del Argus II. Los otros 12 pacientes sufrieron un total de 24 eventos. Ningún paciente llegó a perder el ojo o a sufrir daño en su visión residual. Fue necesario explantar el Argus II a 3 pacientes (a los 14 meses, 3,5 años y 4,3 años posteriores a la cirugía). De los otros 27 pacientes, 24 continúan con implantes funcionales [37,38,41]. La mayoría de los eventos adversos descritos aparecen en el primer año (véase tabla 5).

Un estudio postautorización sobre la seguridad se encuentra en marcha [NTC01490827] y los resultados publicados por el momento (N=7) indican que sólo un sujeto tuvo complicaciones o reacciones adversas, en concreto un desprendimiento coroidal dos meses después de la última evaluación. Seis meses después de la cirugía, otro sujeto desarrolló una retinosquisis localizada detrás del implante, y a pesar de haber estado en observación, no fue tratado ya que no afectó a la estimulación efectiva del implante [43].

Rizzo et al. [16] no encontró eventos adversos graves en su muestra (N=6) que requirieran cirugía adicional o la retirada del dispositivo durante los 12 meses de seguimiento. De los 6 pacientes, 2 tuvieron alguna complicación al día siguiente de la cirugía (desprendimiento coroidal y elevada presión intraocular) pero en ambos casos estas complicaciones fueron resueltas y no se vieron afectados en el seguimiento.

Tabla 5. Resultados de seguridad: Número de sujetos que han presentado eventos adversos con Argus II (NCT00407602)

Evento	Período de seguimiento							
	6 meses		1 año		3 años		5 años	
	N	IC 95%	N (%)	IC 95%	N (%)	IC 95%	N (%)	IC 95%
Erosión conjuntival	2	0,8 – 22,1%	3 (10,0%)	2,1- 26,5	4 (13,3%)	3,1- 30,7	4 (13,3%)	3,1- 30,7
Hipotonía	3	2,1 – 26,5%	2 (6,7%)	0,8- 22,1	4 (13,3%)	3,1- 30,7	4 (13,3%)	3,1- 30,7
Dehiscencia conjuntival	3	2,1 – 26,5%	3 (10,0%)	2,1- 26,5	3 (10,0%)	2,1- 26,5	3 (10,0%)	2,1- 26,5
Supuesta endoftalmítis	3	2,1 – 26,5%	3 (10,0%)	2,1- 26,5	3 (10,0%)	2,1- 26,5	3 (10,0%)	2,1- 26,5
Recaída (<i>re-tack</i>)	2	0,8 – 22,1%	2 (6,7%)	0,8- 22,1	2 (6,75%)	0,8- 22,1	2 (6,7%)	0,8- 22,1
Desprendimiento de retina (regmatógeno)	1	0,1- 17,2	1 (3,3%)	0,1- 17,2	1 (3,3%)	0,1- 17,2	1 (3,3%)	0,1- 17,2
Desprendimiento de retina - traccional y seroso	1	0,1- 17,2	1 (3,3%)	0,1- 17,2	1 (3,3%)	0,1- 17,2	1 (3,3%)	0,1- 17,2
Desgarro de retina	1	0,1- 17,2	1 (3,3%)	0,1- 17,2	1 (3,3%)	0,1- 17,2	1 (3,3%)	0,1- 17,2
Uveítis	1	0,1- 17,2	1 (3,3%)	0,1- 17,2	1 (3,3%)	0,1- 17,2	1 (3,3%)	0,1- 17,2
Queratomalacia	-	-	0 (0%)	0,0	1 (3,3%)	0,1- 17,2	1 (3,3%)	0,1- 17,2
Queratitis infecciosa	-	-	0 (0%)	0,0	1 (3,3%)	0,1- 17,2	1 (3,3%)	0,1- 17,2
Opacidad corneal	-	-	1 (3,3%)	0,1- 17,2	1 (3,3%)	0,1- 17,2	1 (3,3%)	0,1- 17,2
Total	17	-	18	-	23	-	23	-

Nota: Datos a 6 meses extraídos de Humayun 2012; datos a 1 y 3 años extraídos de Ho 2015 y Da Cruz 2016; datos a 5 años extraídos de Da Cruz 2016.

IV.1.3.2. Efectividad

Función visual

Tres artículos evaluaron la efectividad del dispositivo Argus II en un período de seguimiento a largo plazo, al primer, segundo, tercer y quinto año tras el implante de Argus II [37,38,41]. La medida de resultado evaluada fue la función visual a través de tareas como localización del objeto, dirección del movimiento y agudeza visual medida con optotipo de franjas. Los resultados en todos los períodos de seguimiento muestran que el rendimiento de todos los sujetos en dichas tareas con el sistema

Argus II encendido fue significativamente mejor que con el sistema Argus II apagado.

Tabla 6. Resultados de función visual (NCT00407602)

Medida de resultado	% de sujetos con significativamente mejores resultados con Argus II encendido que con Argus II apagado			
	1 año	2 años	3 años	5 años
Localización del objeto	93,8% (p<0,05)	96%	89,3%	80,9% (p<0,05)
Dirección del movimiento	62,5% (p<0,05)	57%	55,6%	50% (p<0,05)
Agudeza visual medida con optotipo de franjas	48,2% (p<0,05)	-	33,3%	38,1% (p<0,05)

Nota: Las medidas de resultados en el período de 1 y 3 años han sido informadas por Ho 2015 y Da Cruz 2016, a 2 años por Humayum 2012 y a 5 años por Da Cruz 2016.

Funcionalidad (orientación y movilidad)

Ho et al. [37] evaluó la medida de resultado de funcionalidad (orientación y movilidad definida como la capacidad que tiene un sujeto para orientarse y moverse en el espacio) mediante el desempeño de las tareas de encontrar una puerta y seguir una línea. Sus resultados muestran que para todos los períodos de seguimiento, el rendimiento de los sujetos en dichas tareas fue mejor cuando los sujetos utilizaron el sistema Argus II encendido comparado con el uso de sólo su visión residual o el sistema Argus II apagado (p<0,05).

Tabla 7. Resultados de funcionalidad (orientación y movilidad) (NCT00407602)

Medida de resultado	Período de seguimiento			
	1 año		3 Años	
	% medio de éxito con el sistema ON	% medio de éxito con el sistema OFF	% medio de éxito con el sistema ON	% medio de éxito con el sistema OFF
Encontrar la puerta	53,0% (5,5%)	30,8% (4,8%)	54,2% (6,2%)	19,0% (4,3%)
Seguir la línea	72,8% (5,7%)	17,1% (4,2%)	67,9% (6,5%)	14,3% (3,8%)

Nota: Datos extraídos de Ho 2015.

Calidad de vida relacionada con la salud

Uno de los artículos incluidos en esta revisión evaluó la CVRS [35]. El objetivo principal de este artículo era evaluar la CVRS que tenían los sujetos antes y después del implante con Argus II. Para ello utilizaron la escala VisQoL formada por 6 dimensiones, aunque sólo se informa de 5 dimensiones. Los resultados muestran que aquellos pacientes cuya visión estaba afectada negativamente en tres dimensiones (lesionarse, hacer frente a las exigencias de la vida y cumplir con tareas de vida diaria) informaron de una mejora significativa en dichas dimensiones tras el implante de prótesis retiniana Argus II, y su beneficio se mantuvo durante el seguimiento de 36 meses.

Tabla 8. Resultados de calidad de vida relacionada con la salud medida con VisQoL (NCT00407602)

Medida de resultado	Pacientes con CVRS afectada debida a ceguera antes del implante N (% sobre muestra)	Puntuación basal	Puntuación durante el seguimiento (*)	P
Lesión	15 (50%)	3,8	2,8	0,0362
Vida	20 (67%)	4,4	3,7	0,0069
Asistencia	9 (30%)	3,1	2,4	0,1745
Roles	16 (53%)	4,6	3,8	0,0012
Actividad	10 (33%)	4,1	3,8	0,1026

*Promedio de puntuación combinado de 12 a 36 meses tras el implante del Argus II.
Nota: Datos extraídos de Duncan 2017.

Otras medidas de resultado del estudio NCT00407602

Existen otros artículos que han informado de otros resultados obtenidos en muestras provenientes del estudio principal NCT00407602. Todos estos artículos tienen como objetivo común demostrar la efectividad del sistema Argus II a partir de la realización de tareas que impliquen alguna función visual y/o movilidad para el sujeto con el implante Argus II.

Geruschat et al. [36] evaluaron la función visual a partir del instrumento FLORA (*Functional Low-Vision Observer Rated Assessment*) (véase anexo 5). Este instrumento de evaluación ha sido desarrollado para evaluar la visión funcional en la vida cotidiana en pacientes prótesis de retina implantada. Durante el desarrollo del protocolo clínico para el

sistema Argus II, la FDA realizó una petición al patrocinador del propio sistema con el objetivo de poder evaluar el estado funcional de un paciente en un entorno “real”. FLORA está compuesto por 35 tareas organizadas en 4 dominios donde cada dominio pretende medir un aspecto diferente de la función visual. Los dominios son (Orientación visual; Movilidad Visual; Actividades de la vida diaria e Interacción Social). Su objetivo principal fue comparar las tareas evaluadas por los observadores (utilizando este instrumento) en pacientes implantados con el sistema Argus II cuando éste estaba encendido frente a apagado durante una media de 3 años. Finalmente, incluyeron en sus análisis a 26 de los 30 sujetos (en uno de ellos, el dispositivo fue explantado después de 14 meses y otros 3 pacientes no consintieron en participar con el instrumento FLORA). Un observador calificó el desempeño de la tarea utilizando una escala de cuatro puntos, con puntuaciones que variaban entre 4 (imposible) y 1 (fácil). En los 4 dominios, los sujetos indicaron que les resultó más fácil realizar las tareas con el sistema Argus II encendido, mostrando una mejora en la puntuación entre el 19% para actividades de la vida diaria ($p=0,001$) y el 38% para orientación visual ($p<0,001$). Además, 24 de las 35 tareas (69%) fueron significativamente más fáciles de realizar con el dispositivo Argus II encendido que apagado. Ho et al. también realizaron una evaluación en profundidad de la visión funcional y del bienestar de los sujetos con el instrumento FLORA. Los resultados de esta evaluación mostraron que el 80% de los sujetos ($N=15$) se beneficiaron del sistema Argus II un año después del implante, y ninguno de ellos se vio afectado negativamente. A los 3 años del implante, el 65,20% de los sujetos ($N=23$) indicó haber mantenido beneficios del dispositivo [37,38,41].

Ahuja et al. [30] realizaron su experimento basándose en la tarea de localización del objeto, donde cada sujeto debía localizar táctilmente el centro de un cuadrado a partir de la aparición de éste en un monitor de pantalla táctil. Los resultados mostraron que un 96% y un 93% de los 27 sujetos implantados con el dispositivo Argus II encendido mejoraron su precisión y la repetibilidad de la prueba, respectivamente, en comparación con el dispositivo apagado ($p<0,05$) (repetibilidad en este caso se definió como la diferencia media entre las respuestas individuales y la media de todas las respuestas). Tanto con el sistema encendido como apagado la correlación entre la precisión y la repetibilidad era muy alta.

El experimento de Luo et al. [40] con 5 sujetos consistió en la localización de una pieza de lego junto a un marcador lumínico y la

medición del porcentaje de agarre con éxito. El marcador podía estar encendido o apagado y la tarea se realizó tanto con el dispositivo Argus II encendido como apagado. Sus resultados demuestran que cuando el marcador lumínico estaba encendido y el dispositivo Argus II encendido, el porcentaje de agarre era del 71,3% (DE: 27,1), mientras que cuando el marcador lumínico estaba apagado y el dispositivo Argus II encendido el porcentaje de agarre era del 77,5% (DE: 24,5). Cuando el Argus II estaba apagado el éxito era del 0%.

Barry et al. [31] evaluaron la efectividad del dispositivo Argus II a partir de 3 experimentos en los que el paciente debía rastrear con el dedo una figura aparecida en un monitor. Se mostraba un punto inicial de la trayectoria y a partir de ahí aparecía la trayectoria que el sujeto debía de rastrear con el dedo. Todos los experimentos requerían de un entrenamiento previo con el sistema Argus II encendido y apagado. Si un sujeto no podía rastrear al menos el 75% de la trayectoria, se repetía el entrenamiento. De este modo, los sujetos sólo podían pasar al tercer experimento si mostraban una mejora significativa en el trazado de la figura con el sistema Argus II encendido, en comparación con el sistema apagado en el segundo experimento. Para los 3 experimentos, los resultados mostraron que cuando los sujetos tenían el dispositivo Argus II encendido el error en el rastreo era menor y el tiempo de rastreo era mayor que cuando tenían el dispositivo apagado (véase Tabla 9). Esto último se explicaría por el mayor esfuerzo puesto por los pacientes dado que con el sistema encendido cuentan con más información que les permitiría acertar con el trazado mientras que con el sistema apagado solo podrían intentar adivinar el trazado.

Tabla 9. Resultados del experimento de Barry et al. 2012

Experimento	N	Reducción del error medio en el seguimiento del trazado	Aumento en el tiempo de seguimiento del trazado
1º experimento: Seguir trazado con un ángulo recto	21	63% (p<0,001)	156% (p<0,001)
2º experimento: Seguir trazado con un solo ángulo (obtusos o agudos)	16	53% (p<0,001)	184% (p<0,001)
3º experimento: Seguir trazado con dos ángulos	9	38% (p<0,001)	252% (p<0,001)

Kotecha et al. [39] evaluaron también la funcionalidad (orientación y movilidad) a partir del éxito en el alcance y agarre de un objeto cuboide de alto contraste con el dispositivo Argus II encendido, apagado y *scrambled* (electrodos estimulados siguiendo un patrón aleatorio y disperso/intermitente). Los resultados indican que el porcentaje de

agarres exitosos del objeto cuboide fue mayor con el sistema Argus II encendido que con el sistema apagado (véase Tabla 10)

Tabla 10. Resultados del experimento de Kotecha et al. 2014

Medida de resultado	1ª visita		2ª visita	
	Mediana (rango intercuartílico)	P	Mediana (rango intercuartílico)	P
% acierto en el agarre del objeto cuboide con sistema ON	69 (67-95)	-	69 (53-100)	-
% acierto en el agarre del objeto cuboide con sistema OFF	0 (0-50)	0,046*	0 (0-25)	0,042*
% acierto en el agarre del objeto cuboide con sistema scrambled	59 (42-95)	0,5**	28 (13-63)	0,08**

*Comparación entre el sistema encendido (ON) y apagado (OFF).
 **Comparación entre el sistema encendido (ON) y scrambled.

Dagnelie et al. [33] realizaron tres experimentos para probar la efectividad de Argus II en tres tareas de la vida real. El éxito en la tarea de clasificación de calcetines se basó en la precisión con la que los clasificaron en una mesa cubierta de tela y en una mesa vacía; en la tarea de seguimiento de la acera, se registró las veces que la persona se salía “de los límites establecidos”; y en la tarea de discriminación de la dirección al caminar, se cuantificó el número de veces que los sujetos identificaron correctamente la dirección una persona caminando de un lado a otro de su campo de visión. Los sujetos (N=28) realizaron las tareas con el dispositivo Argus II encendido y apagado y se calculó el porcentaje de aciertos en cada una de las pruebas. Los resultados mostraron que el porcentaje medio en la tarea de clasificación de calcetines fue significativamente diferente en ambas condiciones (mesa cubierta de tela y mesa vacía) ($p < 0,01$). En la tarea de seguir la acera los sujetos tuvieron un rendimiento significativamente mejor con el sistema Argus II encendido que apagado ($p < 0,05$). Finalmente, en la tarea de dirección al caminar, 18 de 27 sujetos (67%) desempeñaron mejor la dirección de la caminata con el sistema Argus II encendido y un 6% (22%) lo hicieron con el sistema Argus II apagado.

Da Cruz et al. [32] realizaron tres experimentos con el objetivo de determinar si los sujetos con el sistema Argus II implantado, podían identificar letras y palabras en una pantalla de ordenador, como demostración de una resolución especial eficaz, estable y capaz de funcionar en el largo plazo. Para ello, el primer experimento se basó en la

identificación de letras y palabras con el sistema Argus II encendido y apagado. El segundo experimento consistía en presentar cinco letras de diferente tamaño de manera aleatoria, con un límite de tiempo para su identificación de 60 segundos. El tercer experimento consistió en el reconocimiento de palabras para aquellos individuos que habían superado con éxito el primer y el segundo experimento. Para ello se presentaron palabras comunes de dos, tres y cuatro letras y se fijó un límite de tiempo de 120, 180 y 240 segundos para palabras de dos, tres y cuatro letras y con un aviso de 10 segundos antes de que llegara el final. Los resultados de estos experimentos fueron los siguientes: un subconjunto de 6 sujetos identificaron correctamente el 50% o más de las letras en cada grupo en 60 segundos (en el primer experimento) y fueron capaces de leer consistentemente letras de tamaño reducido, 4 de esos 6 sujetos identificaron correctamente palabras de dos, tres o cuatro letras en el tiempo establecido.

Del mismo modo, el objetivo de Dorn et al. [34] fue investigar si 28 individuos implantados con el sistema Argus II eran capaces de detectar la dirección y el movimiento de un objeto a partir del diseño de dos experimentos. En el primer experimento se compararon dos condiciones. La primera condición se basó en la tarea de detección de la dirección de movimiento de una barra móvil de alto contraste en un monitor de pantalla plana, cuando los individuos usaron solamente el sistema Argus II apagado o su propia visión residual; la segunda condición se basó en lo mismo que en la primera pero esta vez con el sistema Argus II encendido. El segundo experimento sólo se llevó a cabo para aquellos sujetos que mostraron una diferencia significativa entre las dos condiciones del primer experimento y, además, estuvieron disponibles durante el período de seguimiento del estudio (N=11). En este experimento el sistema Argus II estaba encendido pero los 60 píxeles en la imagen de video se asignaron aleatoriamente a las ubicaciones de los electrodos (*scrambled*). Los resultados mostraron que 15 sujetos (54%) del primer experimento realizaron la tarea significativamente mejor con el sistema Argus II encendido que con el sistema apagado o su visión residual. Sólo 11 de los 15 sujetos estaban disponibles para el segundo experimento y de éstos 10 sujetos tuvieron un desempeño significativamente mejor con mapeo espacial normal que con el mapeo *scrambled*.

Otros estudios

Otros estudios [16,44] también han evaluado la medida de resultado de función visual pero su muestra no ha sido obtenida, en principio, de ninguno de los dos estudios principales incluidas en esta revisión.

Las medidas de resultado utilizadas por Rizzo et al. [16] fueron la localización del objeto (definida como la capacidad del sujeto para localizar un cuadrado blanco en un monitor de pantalla táctil negra), dirección del movimiento (definida como la capacidad del sujeto para detectar el movimiento de una barra blanca a través de una pantalla de ordenador negra) y la agudeza visual medida a través de la prueba del campo visual de Goldmann. Cinco sujetos fueron evaluados en cada una de estas tareas antes de la implantación con el sistema Argus II y al año de la implantación. Todos los sujetos tuvieron una mejora en las tres pruebas al año de la implantación: 3 de 5 sujetos mejoraron la dirección del movimiento, 4 de 5 mejoraron en la localización del objeto, y el 100% de los sujetos mejoraron en agudeza visual (5 sujetos).

García et al. [44] se interesaron por medir si los sujetos implantados con el sistema Argus II pueden combinar señales visuales de punto de referencia y señales de automovimiento no visual para mejorar la precisión en su orientación espacial. Para ello, utilizaron la tarea de reproducir una figura (un camino) y completar un triángulo en 4 sujetos implantados con el sistema Argus II frente a un grupo control de 11 sujetos. Para ambas tareas (reproducir un camino y reproducir un trayecto para terminar un triángulo) los participantes fueron conducidos a una posición inicial y se les informó que el experimentador los guiaría a lo largo del camino y a lo largo de la trayectoria de reproducción del triángulo. Después de esto, los participantes debían de reproducir cada tarea lo más exacto posible. Los trayectos consistían en un tramo inicial de 2,5 m una rotación de 75° y un tramo final de 2 m. Para la tarea de reproducir un camino, los resultados mostraron que los participantes del grupo control (N=11) tuvieron significativamente mayores errores de imprecisión sin visión que con visión ($p=0,030$). Sin embargo, en la tarea de terminar el triángulo, los participantes del grupo control no mostraron diferencias significativas en los errores de imprecisión sin visión vs con visión ($p=0,3266$). Los resultados indicaron que los participantes no aprendieron durante el transcurso de este experimento. Dos sujetos implantados con el sistema Argus II mostraron mejoras similares a las del grupo control en la precisión usada para terminar la tarea del triángulo. Por el contrario, 3 sujetos en la tarea de reproducir un camino y 2 sujetos en la tarea del triángulo mostraron una precisión reducida al navegar con la prótesis Argus II.

IV.2. Coste-efectividad

IV.2.1. Características y resultados de los estudios incluidos

Se identificaron dos evaluaciones económicas, una realizada en Europa [19] y otra en Canadá [8]. Las características de los estudios se recogen en la tabla 11 y los resultados en la tabla 12.

Vaidya 2014

El objetivo del estudio de Vaidya et al. [19] era evaluar el coste-efectividad de Argus II comparado con cuidados usuales para el tratamiento de RP en países de la Eurozona. La evaluación económica consiste en un análisis coste-utilidad realizado desde la perspectiva del pagador de la sanidad para un horizonte temporal de 25 años, equivalente a toda la vida del paciente dado que los sujetos de estudio son hombres y mujeres con RP de 46 años. Los cuidados usuales se definieron como cuidados de enfermería, rehabilitación etc. Los autores diseñaron un modelo de Markov con ciclos anuales definiendo cuatro estados de salud: RP con percepción mínima de luz, agudeza visual + (percepción de luz), agudeza visual ++ (contaje de dedos), agudeza visual +++ (lectura de letras).

El modelo supone que en cualquier momento se puede explantar el Argus II y que la agudeza visual solo puede mejorar o permanecer igual con el paso del tiempo en los pacientes que reciben el Argus II. Las probabilidades de transición se obtuvieron del estudio clínico FLORA; asume que los pacientes mejoran su agudeza visual a una tasa anual de un 10%, supuesto apoyado por expertos. Ni el estado muerte ni las probabilidades de muerte por cualquier causa son tenidas en cuenta en el modelo. En el modelo solo se incluyen costes directos. Los costes incluidos en el modelo son aquellos relacionados con la implantación del dispositivo: el propio dispositivo y el procedimiento quirúrgico, además de medicación, instrumentos y otros materiales, el seguimiento clínico y la rehabilitación del paciente, y el coste de una actualización del dispositivo. Los costes de cada estado de salud se obtuvieron de la literatura, incluido artículo sobre costes de la RP en EE. UU. Los costes se obtuvieron de publicaciones debido a que no hay datos disponibles sobre la reducción en el coste de los cuidados de RP según la agudeza visual.

Fundamentándose en literatura los autores de la evaluación asumen una reducción paulatina en el coste de los cuidados, esto es, apoyo de un profesional remunerado para las actividades diarias, beneficios sociales recibidos debido a discapacidad visual. Por lo tanto, de acuerdo a la progresión en la agudeza visual, se reduce un 20% el coste para los pacientes con una mejora leve (percepción ligera) y un 30% el coste para los pacientes con una mejora moderada (contaje de dedos). También se tuvieron en cuenta costes de eventos adversos graves y costes de explantación determinados a partir de datos del estudio FLORA y de opiniones de expertos. La medida de resultado de la evaluación económica elegida fueron los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Para ello emplearon utilidades obtenidas por el método time trade-off en pacientes con enfermedades oculares comparables a RP. Otras utilidades se obtuvieron de otros estudios: para la ocurrencia de eventos adversos graves se redujo la utilidad a partir de un estudio en pacientes con ojo seco grave.

Tanto los costes como los AVAC fueron descontados a una tasa anual de 3,5% que es la tasa recomendada por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Los autores realizaron dos tipos de análisis de sensibilidad: un análisis de sensibilidad probabilístico con 1000 simulaciones Montecarlo donde todos los parámetros seguían una de distribución de probabilidad beta PERT, y un análisis de escenarios donde variaron el horizonte temporal y también estimaron un escenario conservador donde se supuso que los costes se mantienen constantes a lo largo de todos los estados de salud y equivalente al coste de un paciente con RP legalmente ciego.

En el caso base la alternativa Argus II es más costosa pero también más efectiva que los cuidados usuales, resultando una Ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de 14.603 € por AVAC. El análisis de sensibilidad probabilístico confirma los resultados. Argus II es coste-efectivo, con una probabilidad del 100%, para una disponibilidad a pagar de 31.000 €/AVAC. En el análisis de escenarios la ratio es 19.744 €/AVAC para un horizonte temporal de 20 años y casi 49.769 €/AVAC para un horizonte temporal de 10 años. En el peor escenario posible de acuerdo a los autores, es decir, cuando los costes en todos los estados de salud son constantes, la ratio es 31.890 €/AVAC

Health Quality Ontario 2017

Como parte de un informe de ETS se presenta una evaluación económica realizada en Canadá [8] que comparó coste y beneficios de Argus II con

cuidados estándares (definidos como rehabilitación o cuidados de enfermería). Los sujetos de estudio fueron hombres o mujeres de 45 años o más que tenían RP.

El análisis se realizó desde la perspectiva del *Ontario Ministry of Health and Long Term Care* y consistió en un análisis coste-utilidad diseñado a partir de un modelo Markov con 4 estados de salud: RP (poca o nula percepción de luz), agudeza visual, no agudeza visual con percepción de luz, muerte. Tanto los costes como los años de vida ajustados por calidad se descontaron a una tasa de 1,5% (5% en un análisis de escenarios). El horizonte temporal fue de 20 años (10 años en un análisis de escenarios) con ciclos de un año.

Las probabilidades de transición se obtuvieron de los resultados a 3 y 5 años del estudio clínico: probabilidad de eventos adversos graves como resultado de la implantación del Argus II en el primer año, probabilidad anual de eventos adversos graves en años sucesivos, probabilidad de que los pacientes alcanzarán agudeza visual después de la implantación del Argus II en el primer año, probabilidad de que los pacientes se movieran del estado de salud agudeza visual al estado de salud no agudeza visual en los años sucesivos, probabilidad de explantación de Argus II y, por último, tasas de mortalidad de población general y de población con RP. Los principales supuestos del modelo son:

- Los pacientes alcanzan la mayor mejora en su visión un año después del implante.

- Entre el año 1 y el año 3 tras el implante, los pacientes que ganaron agudeza visual podrían moverse al estado sin agudeza visual.

- Tras tres años con el implante, los pacientes que alcanzaron el estado ganancia de agudeza visual permanecen en ese estado.

- Si el dispositivo es retirado, el paciente vuelve al estado RP.

Las utilidades se tomaron de dos estudios en los que obtuvieron pesos por medio del método time trade-off en individuos con RP con diferentes niveles de agudeza visual y/o percepción de luz. Se incluyeron los costes directos sanitarios relacionados con el dispositivo, su implantación y su mantenimiento. La fuente de los costes estuvo en el único centro en Canadá que hasta el momento había implantado el Argus II. El coste del tratamiento de los pacientes que no recibieron el Argus II se tomó de un único estudio realizado en EE. UU. Los costes se expresaron en dólares canadienses de 2017. También se incluyeron los costes de eventos adversos graves (infección y desprendimiento de retina) tras consultar

con los expertos. Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico de una vía y un análisis de sensibilidad probabilístico con 1000 simulaciones.

El resultado del caso base con un horizonte temporal a 20 años mostró una RCEI de 97.429 \$/AVAC mientras que para un horizonte temporal a 10 años se mostró una RCEI de 142.112 \$/AVAC . El análisis de sensibilidad determinístico de una vía mostró que los resultados son sensibles a las utilidades y al coste del dispositivo. El análisis de sensibilidad probabilístico mostró que asumiendo umbrales de disponibilidad a pagar de 50.000 \$/AVAC, 100.000 \$/AVAC y 150.000 \$/AVAC, se estimó un 24%, 63% y un 79% de probabilidad de que el sistema Argus II fuera coste-efectivo. Los autores concluyen que Argus II puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con RP legalmente ciegos y sin otra opción de tratamiento. Sin embargo, tanto el caso base como el análisis de sensibilidad muestran que el tratamiento no es coste-efectivo en Ontario, Canadá.

Tabla 11. Características de las evaluaciones económicas incluidas

Estudio	País	Financiación	Diseño	Población	Alternativas en comparación	Perspectiva del análisis	Horizonte temporal	Descuento	Medidas de eficacia	Costes incluidos
Vaidya 2014	Eurozona	No se indica (*)	Modelo de Markov ACU	RP 46 años	-Argus II -Cuidados usuales	Pagador sanitario	25 años (toda la vida del paciente)	3,5% para costes y beneficios	AVAC	Costes directos:, incluidos costes sanitarios y otros no sanitarios
Health Quality Ontario 2017	Ontario, Canadá	No se indica (**)	Modelo de Markov ACU	RP 50 años	-Argus II -Cuidados usuales	Ontario Ministry of Health and Long Term Care	10 años	5% para costes y beneficios	AVAC	Costes directos sanitarios

ACU: Análisis coste-utilidad; AVAC: Año de vida ajustado por calidad; RP: Retinosis pigmentaria.
*Empresa probablemente; **La propia agencia de evaluación de tecnologías sanitarias probablemente.

Tabla 12. Resultado de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio	Moneda y año	Alternativas	Coste (moneda original)	AVAC	Ratio Coste-Efectividad Incremental
Vaidya 2014	€ Eurozona 2012	Argus II	243.549 €	7.34	14.603 €/AVAC
		Cuidados usuales	201.094 €	4.44	
Health Quality Ontario 2017	\$ Canadá 2015	Argus II	361.034 \$	3,21	207.616 \$/AVAC
		Cuidados usuales	126.428 \$	2,08	

AVAC: Año de vida ajustado por calidad

IV.2.2. Valoración de la calidad metodológica

La valoración de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas [8][19] puede encontrarse en el anexo 6. Ambos estudios son similares en métodos y en calidad metodológica. La pregunta de investigación está clara, al igual que las alternativas en comparación, y el diseño. Ninguno de ellos incluye la perspectiva social, únicamente la perspectiva del pagador (en el estudio de Vaidya et al. se incluyen además costes de apoyo social). Las fuentes de información de los parámetros son identificables. Las utilidades no provienen de tarifas sociales, es decir, obtenidas a partir de población general, sino de estudios donde se utilizó el método trade-off en pacientes con problemas oculares. El uso y los costes se presentan separadamente aunque no para todos los recursos. Tanto los costes como los beneficios en el largo plazo son descontados. El horizonte temporal en ambos estudios es suficientemente amplio (20-25 años) teniendo en cuenta la evidencia disponible para la tecnología. Se realiza y se justifican los análisis de sensibilidad realizados. Los resultados se presentan de forma agregada (RCEI) y desagregada, costes y beneficios de cada alternativa se presentan separadamente.

La evaluación económica de Vaidya et al. [19] no indica quién financia el estudio aunque el primer autor es un consultor que recibe una retribución para conducir esta investigación y otro de los autores trabaja para la compañía desarrolladora de la tecnología. Esta información se recoge en el apartado de conflictos de interés. La otra evaluación económica tampoco indica la financiación recibida ni indica explícitamente si existen conflictos de interés aunque sabemos que se trata de un informe realizado por una agencia de evaluación de tecnologías sanitarias [8].

Los autores de ambos estudios presentan algunas de las limitaciones de sus trabajos pero no todas ni las implicaciones de estas limitaciones. La transferibilidad de los estudios es analizada en el informe canadiense mientras que en el estudio de Vaidya la transferibilidad es discutida parcialmente.

Vaidya et al. [19] concluyen que Argus II es coste-efectivo para pacientes con RP desde la perspectiva de los pagadores sanitarios ya que la ratio es inferior a los umbrales de los países de la Eurozona, mencionando Inglaterra y Gales (aunque no es Eurozona), y Holanda. También discuten que para enfermedades raras el umbral es superior al habitual y dicen que incluso para umbrales convencionales Argus II sería coste-efectivo.

Aunque el estudio de Vaidya et al. haya sido realizado para Europa, los costes unitarios utilizados no son españoles siendo algunos de ellos claramente inferiores a los costes en España. Por ejemplo, según Vaidya et al. el coste del dispositivo más su implantación era 90.800 € en 2012. Según otras fuentes, el coste en España del dispositivo y la implantación podría ascender a 130.000 €. No podemos estar seguros de la transferibilidad de este estudio al contexto español.

IV.3. Análisis de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes

La implantación del Argus II tiene importantes implicaciones éticas, puesto que está dirigido a un colectivo de personas especialmente vulnerable y puede tener un impacto importante en la identidad del paciente. Antes de implantar el dispositivo debe hacerse un balance individualizado de riesgos y beneficios teniendo en cuenta las características físicas y psicológicas de los pacientes, pero también sus expectativas con respecto a la prótesis de retina Argus II.

Desde un punto de vista clínico es importante seleccionar a los pacientes que cumplan criterios para recibir un implante teniendo en cuenta las características y el grado de discapacidad visual de los candidatos y excluir a aquellos que no se verán beneficiados por la tecnología. Se debería excluir de la indicación a aquellos pacientes que tengan resto visual. Esto puede hacerse mediante las técnicas diagnósticas habituales y una tomografía de coherencia óptica de alta resolución. Además, sería deseable desarrollar modelos predictivos que permitieran correlaciones entre medidas objetivas de función visual y el eventual éxito del implante Argus II [45].

Las expectativas individuales dependen de la visión residual que tengan las personas que quieran implantarse la prótesis de retina. Lane et al. [46,47] y Anderson et al. [48] realizaron grupos de discusión con personas interesadas en implantarse el sistema Argus II. Los participantes señalaron que deseaban que la prótesis les dotara de autonomía, seguridad, movilidad y les facilitara su vida social. Las expectativas iniciales de los participantes no eran acordes a lo que la tecnología puede ofrecer, ya que querían por ejemplo volver a conducir. Una vez explicado el dispositivo, los participantes sin o con muy poca visión residual indicaron que estarían satisfechos con un nivel mínimo de restauración de la visión. Sin embargo, el resto de los sujetos querían asegurarse de que

el implante Argus II fuera a mejorar su capacidad funcional. Los participantes señalaron estar preocupados por la seguridad del dispositivo por si constituía un riesgo de pérdida de visión. De hecho, dijeron que si no se eliminaba este riesgo o no mejorara su capacidad funcional no aceptarían ponerse el implante [46–48]. Por tanto, el implante solo es considerado aceptable por aquellas personas con muy baja o nula visión para los que el Argus II supone una clara mejora. Las personas con mayor visión residual no consideran que el dispositivo sea adecuado para ellas.

Otra preocupación de los participantes era la percepción de que el Argus II era un modelo inicial de una tecnología que en un futuro podría mejorar. Les preocupaba perder la oportunidad de acceder a otra tecnología más avanzada que pudiera restaurar en mayor medida la visión. La edad también es un factor influyente en este aspecto. Los jóvenes consideran la capacidad de actualización como una cualidad interesante mientras que los mayores sienten que no tienen tiempo de esperar a más innovaciones [48].

Algunas características técnicas del Argus II, como sus cables y accesorios, hacían que los participantes mostraran reservas sobre la aceptabilidad del dispositivo [48].

Un informe analiza las experiencias de las personas que se habían implantado un dispositivo Argus II. Describen cómo el proceso ha tenido un impacto sustancial en su actividad diaria, ayudándoles a desplazarse por su entorno, mejorando la movilidad y las tareas cotidianas como el comer. Como resultado, las personas con Argus II mostraron un aumento de la confianza y una mayor seguridad al moverse por su entorno, tanto en el exterior como en el interior. Los participantes mencionaron que la funcionalidad proporcionada por el Argus II supuso una gran mejora en su vida sin visión [8].

Las personas que se implanten el sistema Argus II deben pasar por un largo proceso de ajuste y entrenamiento. El ajuste se refiere al proceso post-operatorio en el que se deben establecer los parámetros del dispositivo. El paciente debe ser un participante activo, pues de ello dependen la eficiencia y precisión del proceso. El entrenamiento es un proceso posterior de aprendizaje para el control y el uso del dispositivo. La persona debe aprender a ajustar el dispositivo en las diferentes condiciones visuales de luz y contraste [49]. Estas barreras no parecen haber tenido importancia para los pioneros que se lo han implantado pues describen el proceso pre, post-operatorio y la rehabilitación como mínimamente problemáticos [8]. Sin embargo, pueden serlo en el futuro

si se establece como un tratamiento estandarizado que no implique solo a pacientes inclinados hacia la experimentación.

Los participantes en un estudio con grupos de discusión, pese a haber sido informados extensamente sobre el dispositivo, siguieron teniendo dudas importantes sobre el funcionamiento del Argus II. Estas dudas deben ser identificadas y explicadas a través de varias vías de comunicación para asegurar un consentimiento informado real. Lane et al. [46] proponen que una manera de mejorar la comprensión es presentar el peor y el mejor escenario posible en una sesión de preguntas. Además señalan que se debe clarificar cómo será el proceso de transición antes, durante y después del procedimiento [46].

El consentimiento informado escrito que los pacientes han de firmar debe estar en braille y/o ser transmitido oralmente y debe tener 4 componentes: capacidad legal para consentir, libertad de elección, autonomía y suficiente conocimiento e información. En este caso, deben asegurarse especialmente los dos últimos, ya que no puede limitarse a la lectura de este consentimiento escrito, deben asegurarse que se han entendido las implicaciones del proceso para permitir una decisión autónoma acorde con los estándares éticos [47]. El consentimiento debe dejar claro los riesgos y beneficios que puede aportar el Argus II para cada persona teniendo en cuenta el grado de visión al inicio del proceso. Asimismo, debe informar sobre el proceso de recuperación y rehabilitación visual.

Como se ha señalado anteriormente, las indicaciones del sistema de prótesis de retina Argus II, no incluyen sólo a pacientes de RP, también podría ser adecuado para personas con otras patologías. Para garantizar la equidad de acceso sería necesario considerar a todas aquellas personas que cumplan las indicaciones del dispositivo en cada momento.

V. Impactos

Impacto en salud

La tecnología Argus II podría tener cierto impacto en la salud de los pacientes que la utilicen. Debido a que los pacientes pueden interpretar los patrones de luz, el grado de independencia y la calidad de vida de los sujetos con el sistema Argus II podrían mejorar.

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

La carga individual y familiar de la RP podría verse disminuida gracias al Argus II. Los escasos pacientes con Argus II preguntados muestran un alto grado de satisfacción con la tecnología. Sin embargo, dado que el número de pacientes que podrían beneficiarse de la tecnología es pequeño, el impacto social puede no ser notable.

La tecnología plantea cuestiones éticas importantes que requieren que se ponga énfasis en la adecuada selección e información de los candidatos puesto que de ello dependen los resultados de la implantación de la prótesis. Los candidatos deben tener características visuales específicas y deben recibir un proceso de información y conocimiento de las expectativas que asegure un consentimiento informado real que les permita asumir la transición que supone el implantarse un Argus II.

Impacto económico de la tecnología

Con las indicaciones actuales el número de implantes sería reducido, aunque no se descarta que las indicaciones puedan expandirse en un futuro.

Contribución de los autores y revisores externos

Autores

- *Lidia García Pérez*. ✉ Economista de la Salud. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Diseño, revisión de la literatura (selección y extracción y síntesis de datos), y redacción de este informe.
- *Vanesa Ramos García*. Licenciada en Psicología. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) – Revisión de la literatura (selección y extracción y síntesis de datos), y redacción del informe.
- *Enrique Rodríguez de la Rúa Franch*. Jefe de Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla). Profesor Asociado. Departamento de Cirugía. Universidad de Sevilla. Miembro de la RETICS Oftared del Instituto de Salud Carlos III RD16/0008/0010 – Revisión de la literatura y revisión del informe final.
- *Ana Toledo Chávarri*. Socióloga. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN) - Análisis ético, social y legal, y redacción de este informe.
- *Estefanía Herrera Ramos*. Doctora en Ciencias de la Salud. Licenciada en Biología sanitaria-celular y Biología genético-molecular. Documentalista en Ciencias de la Salud. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Diseño y elaboración de la estrategia de búsqueda, consulta en bases bibliográficas, revisión de la literatura, extracción/síntesis de datos y gestión y redacción de este informe.
- *Pedro Serrano Aguilar*. Jefe del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de

Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN) - Redacción y revisión final de este informe.

✉ lidiagarciaperez@sescs.es

Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema, para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas que modificaban las conclusiones iniciales del informe fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

- *Rosa M^a Coco Martín*. Profesora del área de conocimiento de Oftalmología de La Universidad de Valladolid; actividad clínica e investigadora en el Instituto Universitario de Oftalmobiología de la Universidad de Valladolid.
- *Alicia Pareja Ríos*. Médica Adjunta de la Sección de Retina y Vítreo, Hospital Universitario de Canarias.

Empresas contactadas

- Second Sight
- IMEX España

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS) asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones, conclusiones y recomendaciones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores.

Declaración de intereses

Los autores del presente informe y sus revisores externos completaron un formulario de declaración de intereses. Los autores del presente informe declaran no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

Todos los colaboradores y revisores externos declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto, con las siguientes excepciones:

Enrique Rodríguez de la Rúa Franch, autor del informe, y Rosa M^a Coco Martín, revisora externa del informe, declaran haber recibido financiación de empresas farmacéuticas y de otro tipo sin que en ningún caso suponga un conflicto de interés para el presente informe.

Referencias

1. Humayun MS, Dorn JD, Ahuja AK, Caspi A, Filley E, Dagnelie G, et al. Preliminary 6 month results from the argustm ii epiretinal prosthesis feasibility study. 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE; 2009. p. 4566–8.
2. Yue L, Falabella P, Christopher P, Wuyyuru V, Dorn J, Schor P, et al. Ten-Year Follow-up of a Blind Patient Chronically Implanted with Epiretinal Prosthesis Argus I. *Ophthalmology*. 2015 Dec;122(12):2545–52.e1.
3. Weiland JD, Cho AK, Humayun MS. Retinal Prostheses: Current Clinical Results and Future Needs. *Ophthalmology*. 2011 Nov;118(11):2227–37.
4. Cheng DL, Greenberg PB, Borton DA. Advances in Retinal Prosthetic Research: A Systematic Review of Engineering and Clinical Characteristics of Current Prosthetic Initiatives. *Curr. Eye Res*. 2017 Mar 4;42(3):334–47.
5. Kitiratschky VBD, Stingl K, Wilhelm B, Peters T, Besch D, Sachs H, et al. Safety evaluation of “retina implant alpha IMS”--a prospective clinical trial. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2015 Mar;253(3):381–7.
6. Gabel VP, editor. *Artificial Vision* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017.
7. *Second Sight* [Internet]. Disponible en: www.secondsight.com/availability-in-the-us-en.html
8. *Health Quality Ontario* [Internet]. November. 2017;Disponible en: <http://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/health-technology-assessment/reviews-and-recommendations/retinal-prosthesis-system-for-advanced-retinitis-pigmentosa>
9. *NHS England to fund Bionic Eye Surgery* [Internet]. 22 December. 2016;Disponible en: www.england.nhs.uk/2016/12/bionic-eye-surgery/
10. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J. Rare Dis*. 2006;1(1):1–12.
11. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. *Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina*. 2017;
12. Ho AC, Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, Dagnelie G, Handa J, et al. Long-Term Results from an Epiretinal Prosthesis to Restore Sight to the Blind. *Ophthalmology*. 2015 Aug;122(8):1547–54.
13. Orphanet. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. Enfermedades listadas por orden de prevalencia o incidencia decreciente o por número de casos publicados. Inf.

- Periódicos Orphanet [Internet]. 2016;2:1–30. Disponible en: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf
14. Delgado Pelayo Sari. Retinosis Pigmentaria. Preguntas y Respuestas. 2007. 163-166 p.
 15. Coussa RG, Traboulsi EI. Choroideremia: A review of general findings and pathogenesis. *Ophthalmic Genet.* 2012 Jun 21;33(2):57–65.
 16. Rizzo S, Belting C, Cinelli L, Allegrini L, Genovesi-Ebert F, Barca F, et al. The Argus II retinal prosthesis: 12-month outcomes from a single-study center. *Am. J. Ophthalmol.* 2014;157(6):1282–90.
 17. Strougo Z, Badoux A, Duchanel D. [Psycho-affective problems associated with retinitis pigmentosa]. *J. Fr. Ophtalmol.* 1997;20(2):111–6.
 18. Menkhaus S, Wallesch C-W, Behrens-Baumann W. [Charles-Bonnet-syndrome]. *Ophthalmologie.* 2003 Sep;100(9):736–9.
 19. Vaidya A, Borgonovi E, Taylor RS, Sahel J-A, Rizzo S, Stanga PE, et al. The cost-effectiveness of the Argus II retinal prosthesis in Retinitis Pigmentosa patients. *BMC Ophthalmol.* 2014 Dec 14;14(1):49.
 20. Fernandes RAB, Diniz B, Ribeiro R, Humayun M. Artificial vision through neuronal stimulation. *Neurosci. Lett.* 2012 Jun 25;519(2):122–8.
 21. Klauke S, Goertz M, Rein S, Hoehl D, Thomas U, Eckhorn R, et al. Stimulation with a wireless intraocular epiretinal implant elicits visual percepts in blind humans. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011 Jan 21;52(1):449–55.
 22. Chow AY, Chow VY, Packo KH, Pollack JS, Peyman GA, Schuchard R. The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960).* 2004 Apr;122(4):460–9.
 23. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
 24. International Clinical Trials Registry Platform [Internet]. Disponible en: <http://apps.who.int/trialsearch/>
 25. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj.* 2016; 4919.
 26. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gac. Sanit.* 24(2):154–70.
 27. Hausmann A BJ. Elaboración y validación de instrumentos

metodológicos para la evaluación de productos de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias: Manual para la Evaluación Ética en la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid: Ag. 2010.

28. EUnetHTA Joint Action 2 WP 8. HTA Core Model ® version 3.0. 2016;
29. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT01490827. Argus® II Retinal Prosthesis System Post-Market Surveillance Study; 2011 Dec 11. [citado 2017 Sep]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01490827>
30. Ahuja AK, Dorn JD, Caspi A, McMahan MJ, Dagnelie G, DaCruz L, et al. Blind subjects implanted with the Argus II retinal prosthesis are able to improve performance in a spatial-motor task. *Br. J. Ophthalmol.* 2011;95(4):539–43.
31. Barry MP, Dagnelie G. Use of the Argus II retinal prosthesis to improve visual guidance of fine hand movements. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(9):5095–101.
32. da Cruz L, Coley BF, Dorn J, Merlini F, Filley E, Christopher P, et al. The Argus II epiretinal prosthesis system allows letter and word reading and long-term function in patients with profound vision loss. *Br. J. Ophthalmol.* 2013;97(5):632–6.
33. Dagnelie G, Christopher P, Arditi A, da Cruz L, Duncan JL, Ho AC, et al. Performance of real-world functional vision tasks by blind subjects improves after implantation with the Argus® II retinal prosthesis system. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017;45(2):152–9.
34. Dorn JD, Ahuja AK, Caspi A, da Cruz L, Dagnelie G, Sahel J-A, et al. The Detection of Motion by Blind Subjects With the Epiretinal 60-Electrode (Argus II) Retinal Prosthesis. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Feb 1;131(2):183.
35. Duncan JL, Richards TP, Arditi A, da Cruz L, Dagnelie G, Dorn JD, et al. Improvements in vision-related quality of life in blind patients implanted with the Argus II Epiretinal Prosthesis. *Clin. Exp. Optom.* 2017;100(2):144–50.
36. Geruschat DR, Richards TP, Arditi A, da Cruz L, Dagnelie G, Dorn JD, et al. An analysis of observer-rated functional vision in patients implanted with the Argus II Retinal Prosthesis System at three years. *Clin. Exp. Optom.* 2016;99(3):227–32.
37. Ho AC, Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, Dagnelie G, Handa J, et al. Long-Term Results from an Epiretinal Prosthesis to Restore Sight to the Blind. *Ophthalmology.* 2015 Aug;122(8):1547–54.
38. Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, Dagnelie G, Sahel J-A, Stanga PE, et al. Interim Results from the International Trial of Second

- Sight's Visual Prosthesis. *Ophthalmology* [Internet]. 2012 Apr;119(4):779–88.
39. Kotecha A, Zhong J, Stewart D, da Cruz L. The Argus II prosthesis facilitates reaching and grasping tasks: a case series. *BMC Ophthalmol.* 2014;14(1):71.
 40. Luo YHL, Zhong JJ, da Cruz L. The use of Argus® II retinal prosthesis by blind subjects to achieve localisation and prehension of objects in 3-dimensional space. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015;253(11):1907–14.
 41. da Cruz L, Dorn JD, Humayun MS, Dagnelie G, Handa J, Barale PO, et al. Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2016;123(10):2248–54.
 42. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT00407602. Sep 2006] Argus® II Retinal Stimulation System Feasibility Protocol. [citado 2017 Sep]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00407602>
 43. Castaldi E, Cicchini GM, Cinelli L, Biagi L, Rizzo S, Morrone MC. Visual BOLD Response in Late Blind Subjects with Argus II Retinal Prosthesis. *PLoS Biol.* 2016;14(10):1–19.
 44. Garcia S, Petrini K, Rubin GS, Da Cruz L, Nardini M. Visual and non-visual navigation in blind patients with a retinal prosthesis. *PLoS One.* 2015;10(7):1–12.
 45. Merabet LB. Building the bionic eye: an emerging reality and opportunity 2011. p. 3–15.
 46. Lane FJ, Huyck MH, Troyk P. Looking ahead: planning for the first human intracortical visual prosthesis by using pilot data from focus groups of potential users. *Disabil. Rehabil. Assist. Technol.* 2011 Mar 3;6(2):139–47.
 47. Lane FJ, Huyck M, Troyk P, Schug K. Responses of potential users to the intracortical visual prosthesis: final themes from the analysis of focus group data. *Disabil. Rehabil. Assist. Technol.* 2012 Jul 30;7(4):304–13.
 48. Anderson R, Warren N, Lee S. Criteria employed by potential recipients considering adopting emerging visual technologies: The case of visual prostheses. *Heal. Policy Technol.* 2014 Dec;3(4):287–95.
 49. Dagnelie G. Retinal implants. *Curr. Opin. Neurol.* 2012 Feb;25(1):67–75.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Medline-Ovid

- 1) exp Retinal Diseases/
- 2) (retina* adj2 (disease* or degeneration)).tw
- 3) exp Retinitis Pigmentosa/
- 4) ((rod adj cone* adj (dystroph* or degenerat*)) or retinopath* pigment* or (tapetoretinal adj degeneration*) or ((retinitis or retinopath*) adj (pigmentosa* or pigmentary))).tw
- 5) exp Vision Disorders/
- 6) (micropsia* or visual impairment* or metamorphopsia* or visual disorder* or blindness or hemeralopia* macropsia* or vision disorder* or vision disabilit*or amauros?s).tw
- 7) or/1-6
- 8) (Argus II or (Second Sight and (visual prothes#s or Argus or medical product*))).tw
- 9) Visual Prosthesis/
- 10) (((visual or retinal or epiretinal) adj (prothes#s or implant*)) or bionic eye* or epiretinal device*).tw
- 11) Exp Protheses and Implants/ AND exp Retina/ OR ((implant OR prothes OR prosthet OR stimulat OR microchip OR electrode OR photovoltaic) AND (retina OR retinal OR epiretina)).mp
- 12) or/8-11
- 13) 7 and 12
- 14) exp Animals/ not (exp Animals/ and Humans/)
- 15) 13 not 14

EMBASE – Elsevier

- 1) 'retina disease'/exp
- 2) (retina* NEAR/2 (disease* or degeneration))
- 3) 'retinitis pigmentosa'/exp
- 4) ((rod NEAR/1 cone* NEAR/1 (dystroph* or degenerat*)) or 'retinopath* pigment*' or (tapetoretinal NEAR/1 degeneration*) or ((retinitis or retinopath*) NEAR/1 (pigmentosa* or pigmentary)))
- 5) 'visual impairment'/exp
- 6) (micropsia* or 'visual impairment*' or metamorphopsia* or 'visual disorder*' or blindness or 'hemeralopia* macropsia*' or 'vision disorder*' or 'vision disabilit*' or amauros?s)
- 7) #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
- 8) (Argus II or ('Second Sight' and ('visual prothes#s' or Argus or 'medical product*')))
- 9) 'visual prosthesis'/exp
- 10) ((visual or retinal or epiretinal) NEAR/1 (prothes#s or implant*)) or bionic eye* or 'epiretinal device*')
- 11) 'retinal implant'/exp OR ('visual prosthesis'/exp OR 'ophthalmological prosthesis'/exp OR 'ophthalmological implant'/exp AND ('retina'/exp OR 'retina'/de)) OR (implant* OR prothes* OR prothet* OR stimulat* OR microchip* OR electrode* OR photovoltaic*) NEAR/3 (retina OR retinal OR epiretina*)
- 12) #8 OR #9 OR #10 OR #11
- 13) #7 AND #12
- 14) ('animal'/exp or 'nonhuman'/de) not 'human'/exp
- 15) #13 NOT #14

CINAHL – EBSCOhost

- 1) (MH "Retinal Diseases+")
- 2) TI(retina* N2 (disease* or degeneration)) OR AB(retina* N2 (disease* or degeneration))
- 3) (MH "Retinitis Pigmentosa+")
- 4) TI((rod N1 cone* N1 (dystroph* or degenerat*) or "retinopath* pigment*" or (tapetoretinal N1 degeneration*) or ((retinitis or retinopath*) N1 (pigmentosa* or pigmentary))) or AB((rod N1 cone* N1 (dystroph* or degenerat*) or "retinopath* pigment*" or (tapetoretinal N1 degeneration*) or ((retinitis or retinopath*) N1 (pigmentosa* or pigmentary))))
- 5) (MH "vision disorders+")
- 6) TI (micropsia* or "visual impairment*" or metamorphopsia* or "visual disorder*" or blindness or "hemeralopia* macropsia*" or "vision disorder*" or "vision disabilit*" or amauros?s) OR AB (micropsia* or "visual impairment*" or metamorphopsia* or "visual disorder*" or blindness or "hemeralopia* macropsia*" or "vision disorder*" or "vision disabilit*" or amauros?s)
- 7) S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6
- 8) TI("Argus II" or ("Second Sight" and ("visual prosthes#s" or Argus or "medical product*"))) or AB("Argus II" or ("Second Sight" and ("visual prosthes#s" or Argus or "medical product*"))))
- 9) TI(((visual or retinal or epiretinal) N1 (prosthes#s or implant*)) or "bionic eye*" or "epiretinal device*") or AB(((visual or retinal or epiretinal) N1 (prosthes#s or implant*)) or "bionic eye*" or "epiretinal device*")
- 10) (MH "protheses and implants+") AND (MH "retina+") OR TI((implant* OR prothes* OR prosthet* OR stimulat* OR microchip* OR electrode* OR photovoltaic*) AND (retina OR retinal OR epiretina)) or AB((implant* OR prothes* OR prosthet* OR stimulat* OR microchip* OR electrode* OR photovoltaic*) AND (retina OR retinal OR epiretina))
- 11) S8 OR S9 OR S10
- 12) S7 and S11

Cochrane Library - Wiley

- 1) MeSH descriptor: [Retinal Diseases] explode all trees
- 2) ("retina* disease*" or "retina* degeneration"):ti,ab,kw
- 3) MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees
- 4) ("rod cone* dystroph*" or "rod cone* degenerat*" or "retinopath* pigment*" or "retinitis pigmentosa*" or "retinopath* pigmentosa*" or "retinitis pigmentary" or "retinopath* pigmentary"):ti,ab,kw
- 5) MeSH descriptor: [Vision Disorders] explode all trees
- 6) (micropsia* or "visual impairment*" or metamorphopsia* or "visual disorder*" or blindness or "hemeralopia* macropsia*" or "vision disorder*" or "vision disabilit*"):ti,ab,kw
- 7) #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
- 8) ("Argus II" or ("Second Sight" and ("visual prosthesis" or Argus or "medical product*"))):ti,ab,kw
- 9) MeSH descriptor: [Visual Prosthesis] explode all trees
- 10) ((implant* or prosthesis* or prosthet* or stimulat* or microchip* or electrode* or photovoltaic*) and (retina or retinal or epiretina)):ti,ab,kw
- 11) #8 or #9 or #10
- 12) #7 and #11

PUBMED

- 1) "Retinal Diseases"[Mesh]
- 2) "retina* disease*" [tiab] or "retina* degeneration" [tiab]
- 3) "Retinitis Pigmentosa"[Mesh]
- 4) "rod cone* dystroph*" [tiab] or "rod cone* degenerat*" [tiab] or "retinopath* pigment*" [tiab] or "retinitis pigmentosa*" [tiab] OR "retinopath* pigmentosa*" [tiab] OR "retinitis pigmentary" [tiab] OR "retinopath* pigmentary" [tiab]
- 5) "Vision Disorders"[Mesh]

- 6) micropsia*[tiab] or "visual impairment**"[tiab] or metamorphopsia*[tiab] or "visual disorder**"[tiab] or blindness[tiab] or "hemeralopia* macropsia**"[tiab] or "vision disorder**"[tiab] or "vision disabilit**"[tiab]
- 7) #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
- 8) "Argus II"[tiab] or ("Second Sight"[tiab] and ("visual prosthes#s"[tiab] or Argus[tiab] or "medical product**"[tiab]))
- 9) "Visual Prosthesis"[Mesh]
- 10) ("Visual Prosthesis"[Mesh] OR "Prostheses and Implants"[Mesh]) AND "Retina"[Mesh] OR (implant*[tiab] OR prosthes*[tiab] OR prosthet*[tiab] OR stimulat*[tiab] OR microchip*[tiab] OR electrode*[tiab] OR photovoltaic*[tiab]) AND (retina*[tiab] OR retinal*[tiab] OR epiretina*[tiab] AND ARGUS)
- 11) "Prostheses and Implants"[Mesh] AND "Retina"[Mesh] OR ((implant*[tiab] OR prosthes*[tiab] OR prosthet*[tiab] OR stimulat*[tiab] OR microchip*[tiab] OR electrode*[tiab] OR photovoltaic*[tiab]) AND (retina[tiab] OR retinal[tiab] OR epiretina[tiab]) AND ARGUS)
- 12) #8 OR #9 OR #10 OR #11
- 13) #7 AND #12
- 14) Animals[Mesh] not (Animals[Mesh] and Humans[Mesh])
- 15) #13 NOT #14

BVS

- 1 (Retinal prosthesis OR (Prosthesis AND Retina) OR (protesis AND retina) OR (ARGUS II) IN DARE, NHSEED, HTA

CRD

- 1 (Retinal prosthesis OR (Prosthesis AND Retina) OR (protesis AND retina) OR (ARGUS II) IN DARE, NHSEED, HTA

ICRTP (WHO)

1 “Argus II”

MEDES (Fundación Lilly)

1 “Argus II”

Anexo 2. Artículos excluidos

- Ahuja AK, Behrend MR. The Argus™ II retinal prosthesis: Factors affecting patient selection for implantation. *Prog. Retin. Eye Res.* 2013 Sep.
- Ahuja AK, Yeoh J, Dorn JD, Caspi A, Wuyyuru V, McMahon MJ, et al. Factors Affecting Perceptual Threshold in Argus II Retinal Prosthesis Subjects. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2013;2(4):1.
- Barry MP, Dagnelie G. Hand-Camera Coordination Varies over Time in Users of the Argus® II Retinal Prosthesis System. *Front. Syst. Neurosci.* 2016;10(May):1–7.
- Brady-simmons C, Biest R Van Der, Bozeman L. Miami Lighthouse for the Blind and Visually Impaired Case Study: Vision Rehabilitation for the First Florida Resident to Receive the Argus II “Bionic Eye.” *J. Vis. Impair. Blind.* 2016;(June):177–82.
- Caspi A, Roy A, Dorn JD, Greenberg RJ. Retinotopic to spatiotopic mapping in blind patients implanted with the argus II retinal prosthesis. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017;58(1):119–27.
- Centre NHS. Argus II Retinal Prosthesis System for peripheral retinal degeneration (Structured abstract). *Heal. Technol. Assess. Database.* 2011.
- Cheng DL, Greenberg PB, Borton DA. Advances in Retinal Prosthetic Research: A Systematic Review of Engineering and Clinical Characteristics of Current Prosthetic Initiatives. *Curr. Eye Res.* 2017;42(3):334–47.
- Christiaan Stronks H, Barry MP, Dagnelie G. Electrically elicited visual evoked potentials in argus II retinal implant wearers. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54(6):3891–901.
- Chuang AT, Margo CE, Greenberg PB. Retinal implants: A systematic review. *Br. J. Ophthalmol.* 2014;98(7):852–6.
- Cunningham SI, Shi Y, Weiland JD, Falabella P, Olmos de Koo LC, Zacks DN, et al. Feasibility of Structural and Functional MRI Acquisition with Unpowered Implants in Argus II Retinal Prosthesis Patients: A Case Study. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2015;4(6):6
- Ellery B, Mundy L, Hiller J. Retinal implants to restore light perception in individuals blinded by retinitis pigmentosa. *Horiz. scanning prioritising Summ.* 2010;(June).
- Eng JG, Agrawal RN, Tozer KR, Ross-Cisneros FN, Dagnelie G, Greenberg RJ, et al. Morphometric analysis of optic nerves and retina from an end-stage retinitis pigmentosa patient with an

implanted active epiretinal array. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52(7):4610–6.

- Eugene de Juan Jr., MD, Rand Spencer, MD, Pierre-Olivier Barale, MD L da C, MD JN. Extraction of Retinal Tacks from Subjects Implanted with an Epiretinal Visual Prosthesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(10):2471–6.
- Fontanarosa J, Treadwell JR, Samson DJ, Brian VanderBeek ML, Karen Schoelles M, ii S. Technology Assessment Program Retinal Prostheses in the Medicare Population Retinal Prostheses in the Medicare Population. 2016;
- G. BMD. Stability and adaptation of light localization in retinal prosthesis users with external cameras. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014. p. 1817.
- Gekeler F, Zrenner E, Bartz-Schmidt KU. Okuläre elektrische Stimulation. *Der Ophthalmol.* 2015;112(9):712–9.
- Ghodasra DH, Chen A, Arevalo JF, Birch DG, Branham K, Coley B, et al. Worldwide Argus II implantation: Recommendations to optimize patient outcomes. *BMC Ophthalmol.* 2016;16(1):1–8.
- Greenberg RJ; Humayun MS; da Cruz L; Dagnelie G; Stanga PE; Ho AC; Birch DG; Duncan JL; Sahel J. Fiveyear data from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014. p. 754.
- Gregori NZ, Davis JL, Rizzo S. Bimanual technique for retinal tacking of epiretinal prosthesis. *Retina.* 2016;36(1):199–202.
- HC. DGS. Electrically elicited ERGs and VEPs in Argus II recipients A window into signal processing in the degenerated RP retina. In: *Doc Ophthalmol.* 2014. p. 34–5.
- Health Quality Ontario. Retinal Prosthesis System for Advanced Retinitis Pigmentosa: A Health Technology Assessment. *Ont. Health Technol. Assess. Ser.* 2016;16(14):1–63.
- Horsager A, Boynton GM, Greenberg RJ, Fine I. Temporal interactions during paired-electrode stimulation in two retinal prosthesis subjects. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52(1):549–57.
- Humayun MS, de Juan E, Dagnelie G. The Bionic Eye: A Quarter Century of Retinal Prosthesis Research and Development. *Ophthalmology.* 2016;123(10):S89–97.
- Humayun MS; da Cruz L;Dagnelie G; Stanga PE; Ho AC; Greenberg RJ; Birch DG; Duncan JL; Sahel. An update on the argus II epiretinal implant. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014. p. 5968.
- Israelsen PE, Sadda SR, Dorn JD, Humayun MS, Koo LCO De. Optomap Widefield Imaging of the Argus II Retinal Prosthesis in Patients With Retinitis Pigmentosa. 2015;1–4.

- Keserü M, Feucht M, Bornfeld N, Laube T, Walter P, Rössler G, et al. Acute electrical stimulation of the human retina with an epiretinal electrode array. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(1):1–8.
- Lauritzen TZ, Harris J, Mohand-Said S, Sahel JA, Dorn JD, McClure K, et al. Reading visual braille with a retinal prosthesis. *Biosyst. Biorobotics.* 2014;6(November):29–39.
- Luo YHL, Da Cruz L. A review and update on the current status of retinal prostheses (bionic eye). *Br. Med. Bull.* 2014;109(1):31–44.
- Luo YHL, Davagnanam I, Dacruz L. MRI brain scans in two patients with the Argus II retinal prosthesis. *Ophthalmology.* 2013;120(8):0–8.
- Luo YHL, Zhong JJ, Clemo M, da Cruz L. Long-term Repeatability and Reproducibility of Phosphene Characteristics in Chronically Implanted Argus II Retinal Prosthesis Subjects. *Am. J. Ophthalmol.* 2016;170:100–9.
- Luo YHL; Zhong J; Merlini F; Anafloos F; Arsiero M; Stanga PE; da Cruz L. The use of Argus« II retinal prosthesis to identify common objects in blind subjects with outer retinal dystrophies. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014. p. 1834.
- M. GSPK da CLRGN. Assessing improvements in perception afforded by retinal prostheses in multisensory tasks. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014. p. 5962.
- Matet A, Amar N, Mohand-Said S, Sahel JA, Barale PO. Argus II retinal prosthesis implantation with scleral flap and autogenous temporalis fascia as alternative patch graft material: A 4-year follow-up. *Clin. Ophthalmol.* 2016;10:1565–71.
- Montezuma SR, Tang PH, van Kuijk FJGM, Drayna P, Koozekanani DD. Implantation of the Argus II Retinal Prosthesis in an Eye With Short Axial Length. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin.* 2016;47(4):369–71.
- Nanduri D, Fine I, Horsager A, Boynton GM, Humayun MS, Greenberg RJ, et al. Frequency and amplitude modulation have different effects on the percepts elicited by retinal stimulation. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(1):205–14.
- Nhu T. Argus II retinal prosthesis system shows continued safety efficacy 5 years after implantation. *Ocul. Surg. News.* 2016;34:22.
- NIHR Horizon Scanning Centre. UPDATED Argus II? retinal prosthesis system for peripheral retinal degeneration (Structured abstract). *Heal. Technol. Assess. Database.* 2012;
- Özmert E, Demirel S. Endoscope-Assisted and Controlled Argus II Epiretinal Prosthesis Implantation in Late-Stage Retinitis Pigmentosa: A Report of 2 Cases. *Case Rep. Ophthalmol.* 2016;7(3):315–24.
- Parmeggiani F, de Nadai K, Piovan A, Binotto A, Zamengo S,

- Chizzolini M. Optical coherence tomography imaging in the management of the Argus II retinal prosthesis system. *Eur. J. Ophthalmol.* 2017;27(1):e16–21.
- Rachitskaya A V., Yuan A, Marino MJ, Reese J, Ehlers JP. Intraoperative OCT Imaging of the Argus II Retinal Prosthesis System. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin.* [Internet]. 2016;47(11):999–1003.
 - Rizzo S;Belting C;Cinelli L;Allegrini L; Visual field changes following implantation of the Argus II retinal prosthesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253:323–5.
 - Sabbah N, Authié CN, Sanda N, Mohand-Said S, Sahel JA, Safran AB. Importance of eye position on spatial localization in blind subjects wearing an argus II retinal prosthesis. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014;55(12):8259–66.
 - Sabbah N; Authié CN; Sanda N; Mohand-Said S; Sahel JA; Safran AB. Importance of eye position on spatial localization in blind subjects wearing a cameraconnected retinal prosthesis. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014. p. 1816.
 - Safran AB; Sabbah N; Sanda N;Sahel. The blind man who saw his hands Crossmodal plasticity revisited. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014. p. 4147.
 - Seider MI, Hahn P. Argus II retinal prosthesis malrotation and repositioning with intraoperative optical coherence tomography in a posterior staphyloma. *Clin. Ophthalmol.* 2015;9:2213–6.
 - Stacey A, Yi Li, Barnes N. A salient information processing system for bionic eye with application to obstacle avoidance. In: 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE; 2011. p. 5116–9.
 - Tran B, Wolfensberger T. Retina-Implant Interaction after 16 Months Follow-up in a Patient with an Argus II Prosthesis. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2017 Feb 13;234(4):538–40.
 - Weitz AC, Nanduri D, Behrend MR, Gonzalez-calle A, Greenberg RJ, Humayun MS, et al. Improving the spatial resolution of epiretinal implants by increasing stimulus pulse duration. *Sci Transl Med.* 2016;7(318):1–12.
 - Xu B; Israelson P; Dorn JD; Humayun MS; Olmos LC. Developing an improved method to evaluate retinitis pigmentosa patients for the argus II retinal prosthesis system. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014. p. 1840.
 - Yang G, Sau C, Lai W, Cichon J, Li W. FLORA™: Phase I development of a functional vision assessment for prosthetic vision users. *Clin Exp Optom.* 2015;98(4):342–7.
 - Yue L, Weiland JD, Roska B, Humayun MS. Retinal stimulation strategies to restore vision: Fundamentals and systems. *Prog.*

Retin. Eye Res. 2016;53:21–47.

Anexo 3. Criterios de selección de pacientes en principales estudios primarios

Identificador en ClinicalTrials.gov	NCT00407602	NCT01490827
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Historia confirmada de RP (todos los centros) o degeneración retiniana externa (Francia, Reino Unido, Suiza, México solamente) con agudeza visual remanente de percepción de luz desnuda (todos los centros) o 2,3 logMAR (Francia, Reino Unido, Suiza, México solamente) o peor en ambos ojos. • Células ganglionares y nervio óptico funcionales según lo determinado por una respuesta evocada eléctricamente medible o percepción de luz documentada. • Historia de visión de forma útil anterior en el ojo que ve peor. • Tener en el momento del reclutamiento al menos 25 años (EE. UU., Suiza) o 18 años (Francia, Reino Unido y México). • Residir dentro de 2 horas (EE. UU., Reino Unido y México) o 3 horas (Francia y Suiza) de distancia por transporte terrestre del sitio de investigación. <p>Debe estar dispuesto y ser capaz de cumplir con los requisitos del protocolo y seguimiento.</p>	<p>Adultos de al menos 25 años de edad,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con degeneración retiniana externa grave o profunda (sin incluir degeneración macular relacionada con la edad) • Tener algo de percepción lumínica residual. Si no queda ninguna percepción lumínica residual, la retina debe ser capaz de responder a la estimulación eléctrica • Tener antecedentes previos de visión de formas útil • Haber consentido participar en el estudio • Tener una prótesis de retina Argus II implantada quirúrgicamente 14 días (± 7 días) antes de la inclusión en el estudio <p>En el momento de la visita inicial no haber padecido eventos adversos graves no oftálmicos (por ejemplo, coma, infarto de miocardio, etc.)</p>
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad del nervio óptico <ul style="list-style-type: none"> ○ Antecedentes de glaucoma ○ Neuropatía óptica u otro daño confirmado en el nervio óptico o en la corteza visual. • Enfermedades o afecciones que afectan la función de la retina, incluyendo pero no limitado a: <ul style="list-style-type: none"> ○ Oclusión de la arteria/vena central de la retina. ○ Retinopatía diabética terminal. ○ Desprendimiento de retina o historia de desprendimiento de retina. ○ Trauma ○ Enfermedades infecciosas o inflamatorias de la retina. • Enfermedades o afecciones que impiden una visualización adecuada de la retina, incluyendo pero no limitándose a la 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades o afecciones oculares que podrían impedir el funcionamiento de Argus II (por ejemplo, enfermedad del nervio óptico, oclusión de la arteria/vena de la retina, antecedentes de desprendimiento de retina, traumatismo, estrabismo grave, etc.) • Estructuras o afecciones oculares que puedan evitar el éxito de la implantación de Argus II o la recuperación adecuada de la cirugía (por ejemplo, conjuntiva extremadamente delgada; longitud axial <20,5 mm o >26 mm; úlcera corneal; neovascularización coroidea en el área prevista para la localización de la tachuela, etc.) • Enfermedades o afecciones oculares (distintas de las cataratas) que impiden la visualización adecuada de las estructuras internas del ojo (por ejemplo, opacidad corneal)

Identificador en ClinicalTrials.gov	NCT00407602	NCT01490827
	<p>degeneración de la córnea que no puede ser resuelta antes del implante.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades o afecciones del segmento anterior que impiden la capacidad de realizar adecuadamente el examen físico, incluyendo pero no limitado a traumatismos o posiciones incorrectas de los párpados. • Enfermedades de la superficie ocular incluyendo pero no limitado a la queratitis sicca. • Afección ocular que predispone al sujeto a frotarse los ojos. • Cualquier enfermedad o afección que impida la comprensión o comunicación del consentimiento informado, las demandas del estudio y los protocolos de pruebas, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Declive cognitivo, incluyendo diagnóstico de demencia y/o enfermedad neurológica progresiva. ○ Enfermedad psiquiátrica incluyendo depresión. ○ No habla una lengua principal asociada a la región. ○ Sordera o pérdida auditiva de frecuencia selectiva que impide escuchar las alarmas y alertas de dispositivos. • Embarazo • El sujeto tiene otro dispositivo implantado activo (por ejemplo, implante coclear) o cualquier forma de implante metálico en la cabeza. • Adelgazamiento conjuntival que puede predisponer al sujeto a la erosión conjuntival en el área donde se instalará el implante extra-ocularmente. • El sujeto está participando en otro estudio de investigación de un medicamento o dispositivo que puede entrar en conflicto con los objetivos, seguimiento o pruebas de este estudio. • Cualquier problema de salud que haga que la anestesia general sea desaconsejable. • El sujeto tiene expectativas poco realistas del implante. • Alergia o contraindicación conocida a los medicamentos previstos para preoperatorio, intraoperatorio o postoperatorio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Predisposición al frotamiento de los ojos. • Cualquier enfermedad o afección que impida la comprensión o comunicación del consentimiento informado, las demandas del estudio y los protocolos de pruebas, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Declive cognitivo, incluyendo diagnóstico de demencia y/o enfermedad neurológica progresiva. ○ Enfermedad psiquiátrica incluyendo depresión. ○ No habla una lengua principal asociada a la región. ○ Sordera o pérdida auditiva de frecuencia selectiva que impide escuchar las alarmas y alertas de dispositivos. • Participantes embarazadas o que desean quedar embarazadas durante el transcurso del estudio • Participación en otro estudio de investigación de un medicamento o dispositivo que pueda entrar en conflicto con los objetivos, seguimiento o pruebas de este estudio <ul style="list-style-type: none"> ○ Condiciones que pueden limitar la vida a menos de 1 año desde el momento de la inclusión en el estudio.

Identificador en ClinicalTrials.gov	NCT00407602	NCT01490827
	<ul style="list-style-type: none"> • Condiciones que pueden limitar la vida a menos de un año a partir del momento de la selección. • Enfermedades o afecciones que, a juicio del cirujano, impiden la capacidad de implantar el dispositivo o impedirían que el sistema funcione durante el estudio (por ejemplo, estrabismo). • Longitud axial del ojo <21,5 mm o >26,0 mm en el ojo implantado, medido por ultrasonido (sólo en EE. UU.). 	
<p>Fuente: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00407602 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01490827</p>		

Anexo 4. Valoración de la calidad de los artículos destacados

	da Cruz 2016	Duncan 2016	Geruschat 2016
Confusores	No	No	No
Sesgo de selección	No	No	No
Sesgo de medición	Duda	Duda	Duda
Sesgo de publicación	No	No	No
Sesgo de informe	Sí	No	No
Otros sesgos	No	No	No

Nota: Valoración realizada con ROBINS-I, tomada de informe canadiense [8].

Anexo 5. Instrumento de Evaluación FLORA

Part-A	
Self-report	<ol style="list-style-type: none"> 1. What would you like me to know about how the system has affected you? 2. How do you use the system at home or work? 3. How do you use the system in unfamiliar places? 4. How do you use the system outside? How do you use it inside? 5. Has the system helped you do things you could not do before? If so, what? 6. Has it made anything more difficult? If so, what? 7. What do you like about the system? What do you dislike? 8. Is there anything that you previously required assistance with for which you no longer require assistance? 9. What are your goals for use of the system? 10. Are there things you think you might be able to do with the system that you haven't tried or would like to practice? 11. Have you had any vision rehabilitation in the past? If so, what type and how much? 12. Do you normally use any assistive devices/mobility aids? If so, which ones? 13. Is there anything else you would like to tell me about how the system has affected you?
Part-B	
Observer Rated Tasks - (OM) General Orientation and Mobility Skills	<ul style="list-style-type: none"> - BODY AWARENESS AND ORIENTATION (SYSTEM OFF) - Orientation observations/comments including information about familiarity of environment, contrast, visual clutter, etc:
Part-C	
Observer Rated Tasks - (OM) Visual Orientation	<ul style="list-style-type: none"> - VISUAL ORIENTATION TASKS (SYSTEM ON vs OFF) - Visual Orientation observations/comments, including information about familiarity of environment, contrast, visual clutter, etc:
Part-D	
Observer Rated Tasks - Visual Mobility	<ul style="list-style-type: none"> - MOBILITY TASKS - Mobility observations/comments, including information about familiarity of environment, contrast, visual clutter, etc:

Observer Rated Tasks - Daily Life	<ul style="list-style-type: none"> - DAILY LIFE TASKS (SYSTEM ON vs OFF) - Daily life observations/comments, including information about familiarity of environment, contrast, visual clutter, etc:
Part-E	
Observer Rated Tasks - (OT and/or OM) Interacting with Others	<ul style="list-style-type: none"> - INTERACTING WITH OTHERS TASKS (SYSTEM ON vs OFF) - Interacting with others observations/comments, including information about familiarity of environment, contrast, visual clutter, etc:
Part-F	
Case Report	<ol style="list-style-type: none"> 1. Summarize the patient's self-report from part 1, particularly questions 2-9. 2. Summarize and describe your assessment of the patient's O&M skills: which tasks does he or she perform better with the system? On which tasks is the performance worse? Include relevant details about the environment. You are encouraged to include your professional insights on the patient's accuracy, safety, "naturalness" of the performance, speed, etc. 3. Summarize and describe your assessment of the patient's ADL skills: which tasks does he or she perform better with the system? On which tasks is the performance worse? Include relevant details about the environment. You are encouraged to include your professional insights on the patient's accuracy, safety, "naturalness" of the performance, speed, etc. 4. Overall assessment: how does the system affect the patient's quality of life?
Fuente: http://www.secondsight.com/flora-download.html	

Anexo 6. Valoración de la calidad de las evaluaciones económicas incluidas en esta revisión

	Vaidya 2014	Health Quality Ontario 2017
Pregunta de investigación y objetivos del estudio		
1. ¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?	Sí	Sí
2. ¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos de población (edad, sexo, gravedad, niveles de riesgo) en el caso de que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos?	Sí	Sí
Perspectiva		
3. ¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?	En parte	En parte
4. ¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?	No procede	No procede
Opciones a comparar		
5. ¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual?	Sí	Sí
6. ¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?	Sí	Sí
Tipos de evaluación		
7. ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación a la cuestión planteada?	Sí	Sí
Datos de eficacia/efectividad		
8. ¿Se detalla con precisión la fuente utilizada para la obtención de datos de eficacia o efectividad?	Sí	Sí
9. ¿Se detallan con precisión el diseño y los métodos utilizados?	Sí	Sí
Medida de resultados		
10. ¿Las medidas de resultados seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	Sí	Sí
11. ¿Las escalas sociales de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población?	No	No
Utilización de recursos y costes		
12. ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?	En parte	Sí
13. ¿Se han separado y se detallan de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?	En parte	Sí
Horizonte temporal de los costes y beneficios		
14. ¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	Sí	Sí
Modelización		

	Vaidya 2014	Health Quality Ontario 2017
15. En caso de aplicar técnicas de modelaje, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave de este? Descuentos para costes y beneficios	Sí	Sí
16. ¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa? Variabilidad e incertidumbre	Sí	Sí
17. ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	Sí	Sí
18. ¿Se justificaron los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad? Equidad	Sí	Sí
19. En caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma disgregada al caso principal y son transparentes los argumentos empleados? Transferibilidad de resultados	No procede	No procede
20. ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos? Presentación de resultados	En parte	Sí
21. ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (RCEI) y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)? Limitaciones del trabajo	Sí	Sí
22. ¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis? Conclusiones	En parte	En parte
23. ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden claramente de los resultados obtenidos? Conflictos de intereses	Sí	Sí
24. ¿Se indica quién encarga, apoya o financia el estudio?	No	No
25. ¿Se informa sobre la posible existencia de conflictos de intereses?	Sí	No
Respuestas: Sí, No, En parte, No procede Fuente: López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Gaceta Sanitaria. 2010;24(2):154-170.		

Anexo 7. Lista de verificación de posibles aspectos éticos, de pacientes, organizativos, sociales y legales

	Sí/No
Ético	
1.1 La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones éticas?	Sí
1.2 ¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser éticamente relevantes?	Sí
Organizativo	
2.1 La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso ¿requiere de cambios organizativos?	No
2.2 ¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser desde el punto de vista organizativo relevantes?	Sí
De pacientes y social	
3.1 La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones sociales?	No
3.2 ¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser socialmente relevantes?	No
Legal	
4.1 La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones legales?	No
Fuente: Hausmann A, Blasco JA. Elaboración y validación de instrumentos metodológicos para la evaluación de productos de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias: Manual para la Evaluación Ética en la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid: Agencia Lain Entralgo; 2010	

