

Predicción y progresión de retinopatía diabética

Prediction and progression of diabetic retinopathy

P. Romero Aroca, M. Baget Bernaldiz, A. Valls, E. García-Curto, J. Pascual Fontanilles, R. Sagarra Alamo

Resumen

La retinopatía diabética (RD) es la primera causa de ceguera entre adultos jóvenes en edad laboral, lo que tiene gran impacto sobre la sociedad. La forma de prevenirla es el control anual del fondo de ojo mediante retinografías. Debido a la elevada prevalencia de diabetes *mellitus* (DM) en la población, que es de un 10% en España, el control anual es muy difícil de conseguir, por ello, distintas sociedades científicas proponen el control bienal para los pacientes con buen control de la DM, pero sin definir concretamente qué quiere decir buen control.

Para definir qué grupos de pacientes pueden desarrollar RD, diferentes grupos de estudio han desarrollado algoritmos de predicción de RD o de su evolución a formas más graves. En este capítulo, describimos el estado actual de los distintos sistemas que ya están en uso a nivel clínico, tanto de predicción de RD como de avance de esta a formas graves.

Palabras clave: Telemedicina. Teleoftalmología. Retinopatía diabética. Sistema de ayuda al diagnóstico clínico.

Resum

La retinopatía diabètica (RD) és la primera causa de ceguesa entre adults joves en edat laboral, cosa que té gran impacte sobre la societat. La manera de prevenir-ho és el control anual del fons d'ull mitjançant reniografies. A causa de la prevalença elevada de diabetis *mellitus* a la població que és d'un 10% a Espanya, el control anual és molt difícil d'aconseguir, per això diferents societats científiques proposen el control biennal per als pacients amb bon control de la DM, però sense definir concretament què vol dir bon control.

Per definir quins grups de pacients poden desenvolupar RD diferents grups d'estudi han desenvolupat algorismes de predicció de RD o de la seva evolució a formes més greus. En aquest capítol descrivim l'estat actual dels diferents sistemes que ja estan en ús a nivell clínic, tant de predicció de RD o d'avenç d'aquesta a formes greus.

Paraules clau: Telemedicina. Teleoftalmologia. Retinopatia diabètica. Sistema d'ajuda al diagnòstic clínic.

Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is the leading cause of blindness among young adults of working age, which has a great impact on society. The way to prevent it is the annual control of the fundus by means of retinographies. Due to the high prevalence of diabetes mellitus in the population, which is 10% in Spain, annual control is very difficult to achieve. For this reason, different scientific societies propose biannual control for patients with good DM control, but without define specifically what good control means.

In order to define which groups of patients can develop DR, different study groups have developed algorithms for the prediction of DR or its evolution to more severe forms. In this chapter, we describe the current status of the different systems that are already in use at the clinical level, both for the prediction of DR or its progression to severe forms.

Key words: Telemedicine. Teleophthalmology. Diabetic retinopathy. Clinical diagnosis support system.

4.1. Predicción y progresión de retinopatía diabética

Prediction and progression of diabetic retinopathy

**P. Romero Aroca^{1,2,3}, M. Baget Bernaldiz^{1,2,3}, A. Valls^{2,3}, E. García-Curto^{2,3},
J. Pascual Fontanilles^{2,3}, R. Sagarra Alamo^{3,4}**

¹Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Sant Joan de Reus. Reus. Tarragona. ²Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona.

³Institut d'Investigacions Sanitàries Pere Virgili (IISPV). Reus. Tarragona. ⁴Àrea de Salut Reus-Priorat. Reus. Tarragona.

Correspondencia:

Pere Romero-Aroca

E-mail: romeropere@gmail.com

Introducción

La DM es una enfermedad crónica que se divide en dos tipos: tipo 1 (DM1), en pacientes jóvenes con un debut inicial que obliga al tratamiento con insulina y, posiblemente, asociado al grupo de enfermedades autoinmunes con un posible desencadenante vírico; y tipo 2 (DM2), que es la forma más frecuente y asociada a problemas de resistencia a la insulina secundarios a la obesidad y al síndrome metabólico, es pues una enfermedad crónica y que afectaba a 463 millones de personas en el mundo en 2019, según datos de la Federación Internacional de Diabetes (FID). La misma FID estima que la DM2 afectará a 700 millones de personas en el año 2045¹.

En España, la DM2 afecta a un 14% de la población (en un 6% de ellos permanece oculta sin diagnosticar) y se prevé llegar a más de 3 millones de pacientes en el horizonte del 2030². Dado que la prevalencia de la DM2 es mayor que la DM1, centraremos la presente revisión en la DM2.

La complicación ocular más grave de la DM2 es la RD en sus diversas formas. La RD es una causa de ceguera y discapacidad visual en todo el mundo, siendo la más común entre los adultos

en edad laboral³. En España, la prevalencia es del 15,28% para cualquier forma de RD y del 1,92% para la RD que afecta a la visión (STDR, *sight threatening diabetic retinopathy*), respecto a la incidencia anual de RD, es del 3,83% para todas sus formas y del 0,41% para las formas de STDR⁴.

Las sociedades científicas de oftalmología, en común acuerdo con las asociaciones de pacientes con DM, coinciden en recomendar el cribado con fotografías del fondo de ojo (retinografías) cada 1-2 años, dependiendo del riesgo del paciente de progresión a RD⁵⁻⁷.

Sin embargo, la mayoría de los programas de detección vigentes no consiguen llegar a realizar un control anual del fondo de ojo^{8,9}. Dadas las dificultades reales de aplicar las guías clínicas, las mismas sociedades científicas recomiendan el control bienal para aquellos pacientes con un buen control de la DM. Pero no existe consenso sobre qué quiere decir buen control. Para solventar este déficit, se han desarrollado diferentes algoritmos de predicción de RD, de forma que a su vez sirvan para definir qué pacientes evolucionarán a formas graves de RD a partir de las formas leves. El objetivo de la presente revisión es conocer qué algoritmos existen que sean de aplicación clínica actualmente.

Tipos de algoritmos de predicción actuales

Actualmente podemos dividir los distintos algoritmos de predicción existentes en dos grupos:

- Un primer grupo de algoritmos serían aquellos que a partir de imágenes de la retina intentan predecir la evolución de la RD de formas leves a más avanzadas. En este grupo, destaca el sistema RetMarker desarrollado por Cunha-Vaz *et al.*¹⁰, que se basa en el cambio del número de microaneurismas a nivel del polo posterior.
- Un segundo grupo de algoritmos se basa en los datos clínicos de los pacientes con DM, que predicen la aparición de RD leve o superior o bien de RD severa, o sea la forma STDR. En este grupo, los autores han desarrollado un algoritmo del primer sistema que predice la aparición de RD leve o superior.

Algoritmos basados en la imagen de la retina

Como hemos indicado en este tipo de algoritmos de predicción, destaca el desarrollado por Cunha-Vaz *et al.*, que desde el año 2009 viene trabajando en el estudio del *turnover* de los microaneurismas a nivel del polo posterior (retinografía 2A del estudio ETDRS que se corresponde con la retinografía de 30° centrada en la mácula) y su asociación con la aparición de edema macular diabético^{10,11}.

El grupo de estudio de Cunha-Vaz ha propuesto que la RD tiene tres formas de evolución diferentes o fenotipos¹².

- El fenotipo A sería aquellos pacientes que desarrollan RD a lo largo de los años de evolución de la DM, o sea, tendría una progresión lenta hacia la aparición de RD.
- Un segundo fenotipo tipo B sería más susceptible a una rotura de la barrera hematorretiniana y la aparición de formas húmedas o edematosas de la RD.
- Y finalmente, un tercer fenotipo o tipo C, vinculado a la obstrucción por microtrombosis o bien por oclusión capilar, que daría lugar a formas isquémicas de la RD¹³.

Por otro lado, se ha estudiado el *turnover* de los microaneurismas a nivel del polo posterior, tal y como hemos indicado, y ha asociado este *turnover* a la progresión de la RD. Esta progresión se vería

asociada a los diferentes fenotipos de manera distinta. En base a este *turnover*, han desarrollado un algoritmo de lectura automático de los cambios observados en el número de microaneurismas, mediante un sistema denominado RetMarkerDR®, que permite determinar los cambios en el número de microaneurismas de forma automática. Este cambio ha sido denominado con las siglas MAT, y se ha relacionado con la progresión de la RD a formas más graves, incluso con la formación de edema macular diabético^{14,15}.

Asimismo, la aplicación de este sistema de lectura a los tres fenotipos anteriormente definidos ha demostrado que el *turnover* de los microaneurismas es diferente en cada uno de ellos. Así, el fenotipo C se asoció con cambios más elevados del *turnover* y, a su vez, con pérdida de agudeza visual asociado a un aumento del área avascular foveal.

Algoritmos basados en los datos clínicos

Gracias a los estudios longitudinales como el *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)-Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group*¹⁶ y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*¹⁷, sabemos que el mal control de la DM y la duración de esta son los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de RD. Asimismo, el control estricto de la glicemia retarda en el tiempo la aparición de la RD o su evolución a formas más graves, en caso de que existan formas iniciales de RD. Otros factores de riesgo conocidos son la hipertensión arterial, el estado de la función renal y el tratamiento de la DM¹⁸⁻²⁰. Finalmente, en otros factores no hay consenso actualmente, como son los niveles o los tipos de lípidos o lipoproteínas^{21,22}.

Pero a pesar de conocer los factores de riesgo, aún no tenemos la certeza de en qué pacientes aparecerá RD, y si esta existe, cuáles serán los factores que incidan en su progresión. Por ello, se recomienda de forma cuasiunánime el control anual de la retina mediante retinografías, y en aquellos pacientes con buen control de la glicemia, controles bienales. Pero no se indica qué quiere decir buen control metabólico, qué niveles de HbA_{1c} son necesarios o cuál es la duración de la DM que podemos tener como límite para decidir un control bienal.

En los últimos años, han ido apareciendo estudios en los que se intenta predecir la aparición de RD en base a diferentes factores.

Seguidamente explicamos los cuatro algoritmos que se han desarrollado actualmente y que han sido validados en poblaciones

de pacientes con DM y que están en uso clínico o muy cercanos al mismo.

Algoritmo de predicción de Aspelund

El más extendido en su aplicación es el desarrollado por Aspelund *et al.* en Dinamarca²³. El algoritmo se construyó a partir de la base de datos de RD del departamento de oftalmología del Hospital Universitario de Aarhus, en Dinamarca. En la base de datos, existen datos clínicos de 5.199 pacientes durante 20 años que permitió probar el algoritmo de forma prospectiva.

El modelo proporciona un intervalo recomendado para el próximo cribado de fondo de ojo entre 6 y 60 meses, para poder detectar la presencia de STDR.

En el artículo de Aspelund del año 2011²³, se puede observar (en la figura 3 de dicho texto) la determinación del cribado en meses, en función de los siguientes factores de riesgo:

- Tipo de DM, tipo 1 o tipo 2: definen dos tablas diferentes, una para cada tipo de DM, en la que se incluyen los otros tres factores de riesgo para cada tabla.
- La duración de la DM entre menos de 5 y 40 años.
- El valor de la HbA_{1c} con valores en porcentaje de 6-12% en pasos de 1%.
- La tensión arterial sistólica, con valores de 120, 140, 160 y 180 mmHg.
- La presencia o no de RD no proliferativa.

Este algoritmo puede ser utilizado de forma gratuita en el sitio web que está disponible en: www.risk.is, donde se halla el algoritmo con el nombre RETINARISK®. El algoritmo de Aspelund *et al.* ha demostrado su eficacia en diferentes poblaciones, aparte de la de Dinamarca²³.

En España, Soto Pedre²⁴ estudió 508 pacientes con DM, la mediana de duración de la diabetes fue de diez años, el 87% tenía DM2 y el 3,1% desarrolló STDR antes de la siguiente visita de detección. El valor del área bajo la curva (AUC) fue de 0,74, y el gráfico de calibración mostró que el modelo tenía un buen ajuste.

En los Países Bajos, Van der Heijden *et al.*²⁵ probaron el algoritmo en 76 pacientes durante una media de 53 meses, demostrando una buena capacidad de discriminación con un valor de la AUC de 0,83 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,74-0,92). La incidencia de STDR ocurrió después de una media de 26 meses después

del tiempo de detección basado en el modelo en 67 pacientes (88,2%), si bien en nueve pacientes (11,8%), se había desarrollado STDR antes del tiempo de selección basado en el modelo.

Finalmente, en el Reino Unido, Lund *et al.*²⁶, en una muestra de 9.690 pacientes con DM seguida durante dos años, el algoritmo predijo la aparición de las etapas de RD con unos valores de la AUC de 0,7429 a 0,8030 para una población mixta de DM1 y DM2, y 0,8330 exclusivamente para personas con DM2.

Algoritmo de predicción de Scanlon

El segundo algoritmo utilizado es el desarrollado por Scanlon *et al.* en Gloucestershire, Reino Unido²⁷. En este algoritmo, los factores de riesgo se identificaron utilizando dos modelos de supervivencia mediante el sistema de Markov. Los datos se obtuvieron de: 12.790 pacientes con DM con factores de riesgo conocidos para construir los modelos de estimación de riesgo; 15.877 personas para validar la aceptación de la detección; y 17.043 personas para determinar los costos de uso de recursos de atención médica. Se desarrollaron dos modelos de estratificación de riesgo personalizado para diferenciar grupos con bajo y alto riesgo de desarrollar STDR.

El algoritmo utiliza como variables la edad actual de los pacientes, los niveles de HbA_{1c} y el colesterol sérico total.

En un estudio piloto, realizado por Smith *et al.* en Irlanda²⁸ en una muestra de 2.929 pacientes, se probaron los dos modelos, el de Aspelund *et al.*²³ y el de Scanlon *et al.*²⁷, y sus conclusiones son que ambos resultan aceptables para predecir la STDR con unos valores de la AUC de 0,74 para el modelo de Aspelund y 0,77 para el modelo de Scanlon.

Algoritmo de predicción de Broadbent

Este modelo, también conocido como el motor de cálculo de riesgo de Liverpool (*Liverpool Risk Calculation Engine*), fue desarrollado por Broadbent *et al.*²⁹. El algoritmo desarrolló un método de detección personalizado generalizable para permitir intervalos variables para personas con diabetes con alto y bajo riesgo de desarrollar STDR, a partir de los siguientes factores de riesgo:

- Nivel de RD.
- Duración de la DM1.
- Valor de la HbA_{1c}.
- Valor del colesterol.
- Valor de la tensión arterial sistólica.

- Sexo.
- Edad en el momento del diagnóstico de DM.

El análisis estadístico de este algoritmo encontró un valor de la AUC de 0,88 en la predicción de STDR, con unos valores de sensibilidad de 0,61 y especificidad de 0,93.

Este algoritmo fue testado en una población de pacientes con DM de Liverpool (Reino Unido), y ha sido publicado en forma de protocolo de actuación bajo el nombre de protocolo de detección individualizada de RD (ISDR, *Individualised Screening for Diabetic Retinopathy*)³⁰. El tamaño de la muestra fue de 4.460 pacientes. El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y la relación costo-efectividad del cribado poblacional individualizado, de intervalo variable y basado en el riesgo en comparación con la atención habitual, con un amplio aporte de personas con diabetes. Este fue un estudio paralelo de dos brazos: uno con el seguimiento habitual del sistema de salud inglés y el otro mediante la aplicación de los intervalos dados por el algoritmo de Broadbent.

Respecto al objetivo primario, el resultado demostró que las tasas de asistencia en el primer seguimiento fueron equivalentes entre los dos brazos: 83,6% en el grupo de detección individualizada y 84,7% en el grupo control, no siendo las diferencias significativas. Respecto a la detección de STDR, no hubo diferencias entre ambos grupos. El ahorro de costes incremental por persona con cribado individualizado fue de 17,34 libras (£) (IC del 95%: 17,02-17,67) desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud, y de 23,11 £ (IC del 95%: 22,73-23,53) desde la perspectiva social, lo que representa una reducción del 21% en los costes generales del programa. En general, se requirieron un 43,2% menos de citas de detección en el brazo individualizado.

Algoritmo de predicción RETIPROGRAM

En el inicio de nuestros estudios, se determinó la incidencia y el grado de afectación de la RD en nuestra población, así como sus principales factores de riesgo. Desde el año 2007 hasta la actualidad, se han examinado 15.811 pacientes con DM2.

Se estudiaron un total de 19 factores de riesgo: edad actual, edad al diagnóstico de DM, sexo, tipo de DM, índice de masa corporal, duración de DM, tratamiento de DM, ser fumador, control de la hipertensión arterial, tasa de tensión diastólica, tasa de tensión sistólica, HbA_{1c} (%), creatinina, filtrado glomerular estimado medido por CKD-EPI, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos y microalbuminuria⁹.

De estos, se realizó un primer estudio estadístico determinando cuáles eran los más significativos para poder aplicar el modelo de ayuda al diagnóstico (CDSS, *clinical decision support system*).

De todos los factores de riesgo anteriormente citados, el modelo estadístico utilizado generó los siguientes factores como posibles para introducir en la construcción del algoritmo de predicción de RD:

- Edad actual.
- Sexo.
- Índice de masa corporal.
- Duración de DM2.
- Tratamiento de DM2.
- Control de la hipertensión arterial.
- HbA_{1c} (%).
- Tasa de filtración glomerular estimada, calculada a partir de la creatinina plasmática, utilizando la ecuación de colaboración epidemiológica de la enfermedad renal crónica (ecuación CKD-EPI).
- Microalbuminuria.

Se construyó un algoritmo de predicción basado en los CDSS, que computa el riesgo de un paciente de desarrollar RD en cualquiera de sus formas. El sistema clasifica a un paciente en una de dos clases (con/sin riesgo) y también proporciona un grado numérico de certeza en la predicción. El estudio estadístico utilizado para su construcción se basó en un bosque aleatorio difuso, que es una colección de árboles de decisión difusos, en la que cada nodo corresponde a un factor de riesgo y, a partir de él, salen ramas en forma de árbol con los diferentes factores de riesgo que se van añadiendo. Los mejores resultados en esta validación se obtuvieron con 100 árboles, con tres factores de riesgo seleccionados por nodo. Se puede encontrar una descripción más detallada del algoritmo en Saleh *et al.*³¹.

Construimos nuestro algoritmo (denominado RETIPROGRAM) a partir de una muestra de 2.323 pacientes con DM2, divididos en un conjunto de entrenamiento de 1.212 pacientes y un conjunto de prueba de 1.111 pacientes. El algoritmo se basó en un bosque aleatorio difuso. Se construyó un algoritmo con 200 árboles en el bosque y tres variables en cada nodo. Los resultados estadísticos del conjunto de prueba obtuvieron un valor de la AUC del 0,807%, sensibilidad del 80,67% y especificidad del 85,96%³² (Tabla 1).

Autor (Lugar)		Número de pacientes	AUC
Aspelund	Soto Pedre (España)	508	0,74
RETIRISK	Van der Heijden (Países Bajos)	76	0,83
5.199	Lund (Reino Unido)	9.690	0,74
	Smith (Irlanda)	2.929	0,74
Scanlon	Smith (Irlanda)	2.929	0,77
Broadbent		4.460	0,88
RETIPROGRAM	Training	2.323	0,85
Los autores del artículo	(Primera prueba piloto, Tarragona)	21.360	0,83
Los autores del artículo	(Segunda prueba piloto, Cataluña)	162.374	0,87

AUC: área bajo la curva.

Tabla 1. Comparación del área bajo la curva entre los distintos algoritmos publicados.

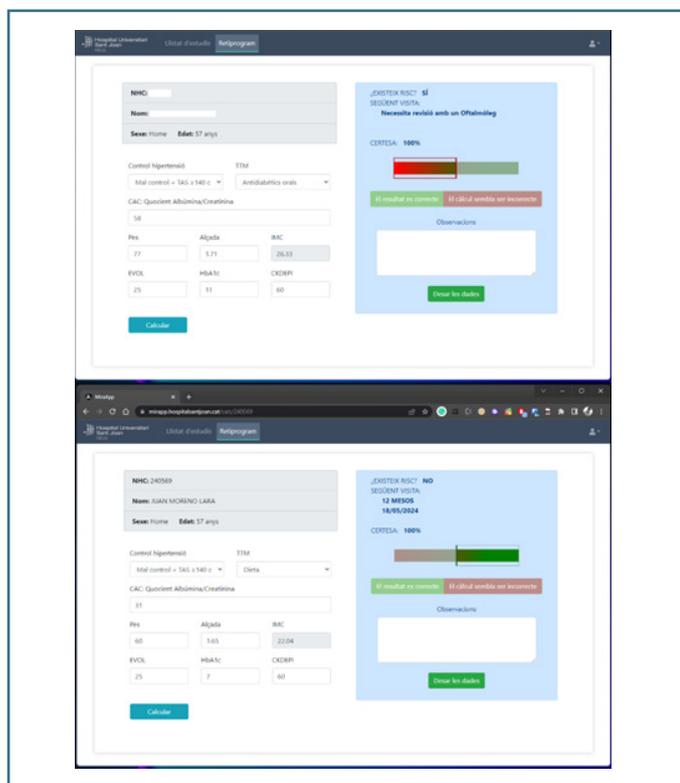


Figura 1. Imágenes que muestran riesgo de retinopatía diabética. (A) Paciente en riesgo elevado de retinopatía diabética, debe ser revisado por un oftalmólogo. (B) Paciente con bajo riesgo de retinopatía diabética, se puede hacer el siguiente examen a los 18 meses.

En la Figura 1, podemos observar la interfaz actual del algoritmo de predicción. En la parte izquierda, se deben introducir los valores

de los nueve factores de riesgo: edad, sexo, duración de la DM, tratamiento actual de la DM (dieta, oral, insulina), valores de HbA_{1c}, CDK-EPI, microalbuminuria, índice de masa corporal y el control de la hipertensión (este se obtiene a partir de los valores de tensión arterial sistólica y diastólica, adjudicando el sistema un valor de buen o mal control de la tensión arterial a partir de los datos introducidos). Seguidamente, el algoritmo indica la predicción de presencia de RD en porcentaje de certeza y cuándo se ha de hacer la próxima revisión.

Si el algoritmo calcula riesgo bajo, el sistema mostrará una barra con un rectángulo verde a la derecha, cuya longitud dependerá del nivel de certeza. Si el cálculo considera que el paciente está en riesgo de RD, la barra muestra un rectángulo rojo a la izquierda, cuyo tamaño también depende del nivel de certeza (cuanto mayor sea el riesgo, mayor será el rectángulo).

A partir de la construcción del algoritmo (RETIPROGRAM), se ha realizado una prueba piloto en 21.360 pacientes con DM2, dando como resultado un valor de AUC de 0,856, con una sensibilidad de 89,47%, una especificidad de 80,5%, un valor predictivo positivo de 76,47% y un valor predictivo negativo de 95,83% (datos no publicados). Y en un segundo estudio con datos retrospectivos de 139.658 pacientes con DM2 de Cataluña, los resultados fueron un valor de la AUC de 0,876, sensibilidad del 84%, especificidad del 88,5%, un valor predictivo positivo del 63,8% y un valor predictivo negativo del 95,8%³³.

Discusión

Los algoritmos desarrollados hasta la actualidad para detectar el riesgo de desarrollar RD se basan en diferentes técnicas estadísticas, porque tienen unos resultados de precisión similares. Así el algoritmo desarrollado por Aspelund *et al.* tiene una AUC entre 0,74 y 0,83; el de Scanlon, de 0,77; y el de Broadbent, de 0,88. Asimismo el desarrollado por los autores del presente artículo tiene una precisión entre 0,83 y 0,87.

Las diferencias entre los algoritmos es el tipo de RD que predicen, así los tres primeros se basan en el desarrollo de STDR, mientras que el que hemos desarrollado los autores del presente artículo determina el riesgo de desarrollar RD incluso en su forma leve, es decir, determinamos un mayor número de pacientes en riesgo de RD y, sobre todo, al detectar los pacientes en riesgo de desarrollar RD leve.

En estos pacientes, se podría influir en el desarrollo o progresión de esta a partir de la modificación de las diferentes variables de

	Aspelund	Scanlon	Broadbent	RETIPROGRAM
Edad actual	✓	✓		✓
Edad en el momento del diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i>			✓	
Sexo			✓	✓
Duración de la diabetes	✓		✓	✓
Tratamiento de la diabetes				✓
Tensión arterial sistólica	✓		✓	✓
Tensión arterial diastólica				✓
Colesterol total		✓	✓	
HbA _{1c} en %	✓	✓	✓	✓
Microalbuminuria				✓
Filtrado glomerular medido mediante CKD-EPI				✓
Índice de masa corporal				✓
Tipo diabetes <i>mellitus</i>	✓			
Retinopatía diabética: sí o no			✓	

Tabla 2. Factores de riesgo utilizados por cada algoritmo.

riesgo, como sería insistir en el control estricto de la glicemia o un mayor control de los valores de tensión arterial, evitando o enlenteciendo la RD leve.

Respecto a los factores de riesgo que evalúan cada algoritmo, los podemos ver en la Tabla 2, en la que observamos que la única variable común en los cuatro algoritmos son los niveles de HbA_{1c}, el resto varían en cada algoritmo. Aspelund utiliza cinco variables; Scanlon, solo tres; Broadbent, siete; y nuestro algoritmo, nueve (si bien introducimos la tensión arterial sistólica y la diastólica en el algoritmo, este calcula aquellos pacientes que considera con mal control de tensión arterial como variable en la ecuación).

Finalmente, solo el de Broadbent tiene en cuenta la presencia de RD como variable a tener en cuenta para predecir qué pacientes desarrollaran STDR (Tabla 2).

Conclusiones

La tecnología de la información basada en datos epidemiológicos puede facilitar la determinación individualizada de los intervalos de detección de la enfermedad ocular diabética. Las pruebas empíricas sugieren que este enfoque puede ser menos costoso que la detección anual convencional, sin comprometer la seguridad. El algoritmo determina el riesgo individual, y el intervalo de detección se determina individualmente en función del perfil de riesgo de cada persona. El algoritmo tiene potencial para ahorrar recursos sanitarios y horas de trabajo de los pacientes, ya que

reduce el número de visitas de detección para un número cada vez mayor de pacientes diabéticos en el mundo.

Bibliografía

1. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, *et al.* Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1580-91.
2. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, *et al.* Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020;10(1):2765.
3. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e144-60.
4. Romero-Aroca P, López-Galvez M, Martínez-Brocca MA, Pareja-Ríos A, Artola S, Franch-Nadal J, *et al.* Changes in the Epidemiology of Diabetic Retinopathy in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare*. 2022;10(7):1318.
5. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, *et al.* Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1608-22.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supl 1):S185-94.
7. Pareja A, López M, coords. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. Guías de Práctica

- Clínica de la SERV. [Internet]. 3ª ed. Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV); 2019. [Acceso Abr 2023]. Disponible en: https://serv.es/wp-content/pdf/guias/Guia_SERV_03_terceraRevision.pdf
8. Lee DJ, Kumar N, Feuer WJ, Chou CF, Rosa PR, Schiffman JC, *et al*. Dilated eye examination screening guideline compliance among patients with diabetes without a diabetic retinopathy diagnosis: the role of geographic access. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014;2(1):e000031.
 9. Romero-Aroca P, De la Riva-Fernández S, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N. Changes observed in diabetic retinopathy: eight-year follow-up of a Spanish population. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(10):1366-71.
 10. Nunes S, Pires I, Rosa A, Duarte L, Bernardes R, Cunha-Vaz J. Microaneurysm turnover is a biomarker for diabetic retinopathy progression to clinically significant macular edema: findings for type 2 diabetics with nonproliferative retinopathy. *Ophthalmologica*. 2009;223(5):292-7.
 11. Bernardes R, Nunes S, Pereira I, Torrent T, Rosa A, Coelho D, *et al*. Computer-assisted microaneurysm turnover in the early stages of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*. 2009;223(5):284-91.
 12. Nunes S, Ribeiro L, Lobo C, Cunha-Vaz J. Three different phenotypes of mild nonproliferative diabetic retinopathy with different risks for development of clinically significant macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):4595-604.
 13. Cunha-Vaz J, Ribeiro L, Lobo C. Phenotypes and biomarkers of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2014;41:90-111.
 14. Pappuru RKR, Ribeiro L, Lobo C, Alves D, Cunha-Vaz J. Microaneurysm turnover is a predictor of diabetic retinopathy progression. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(2):222-6.
 15. Santos AR, Mendes L, Madeira MH, Marques IP, Tavares D, Figueira J, *et al*. Microaneurysm Turnover in Mild Non-Proliferative Diabetic Retinopathy is Associated with Progression and Development of Vision-Threatening Complications: A 5-Year Longitudinal Study. *J Clin Med*. 2021;10(10):2142.
 16. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group; Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, *et al*. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015;64(2):631-42.
 17. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, *et al*. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44(2):156-63.
 18. Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, Sivitz W, Gubitosi-Klug R, Malone J, *et al*. Risk Factors for Retinopathy in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2019;42(5):875-82.
 19. Do DV, Han G, Abariga SA, Sleilati G, Vedula SS, Hawkins BS. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;3(3):CD006127.
 20. Perais J, Agarwal R, Evans JR, Loveman E, Colquitt JL, Owens D, *et al*. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2(2):CD013775.
 21. Mozetic V, Pacheco RL, Latorraca COC, Riera R. Statins and/or fibrates for diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:92.
 22. Zhou Y, Wang C, Shi K, Yin X. Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(36):e12283.
 23. Aspelund T, Thornórisdóttir O, Olafsdóttir E, Gudmundsdóttir A, Einarsson AB, Mehlsen J, *et al*. Individual risk assessment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2011;54(10):2525-32.
 24. Soto-Pedre E, Pinies JA, Hernaez-Ortega MC. External validation of a risk assessment model to adjust the frequency of eye-screening visits in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2015;29(4):508-11.
 25. Van der Heijden AA, Walraven I, Van 't Riet E, Aspelund T, Lund SH, Elders P, *et al*. Validation of a model to estimate personalised screening frequency to monitor diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2014;57(7):1332-8.
 26. Lund SH, Aspelund T, Kirby P, Russell G, Einarsson S, Pálsson O, *et al*. Individualised risk assessment for diabetic retinopathy and optimisation of screening intervals: a scientific approach to reducing healthcare costs. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(5):683-7.
 27. Scanlon PH, Aldington SJ, Leal J, Luengo-Fernández R, Oke J, Sivaprasad S, *et al*. Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol Assess*. 2015;19(74):1-116.
 28. Smith JJ, Wright DM, Stratton IM, Scanlon PH, Lois N. Testing the performance of risk prediction models to determine progression to referable diabetic retinopathy in an Irish type 2 diabetes cohort. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(8):1051-6.
 29. Eleuteri A, Fisher AC, Broadbent DM, García-Fiñana M, Cheyne CP, Wang A, *et al*. Individualised Screening for Diabetic Retinopathy (ISDR) Study Group. Individualised variable-interval risk-based screening for sight-threatening diabetic retinopathy: the Liverpool Risk Calculation Engine. *Diabetologia*. 2017;60(11):2174-82.
 30. Broadbent DM, Wang A, Cheyne CP, James M, Lathe J, Stratton IM, *et al*. Safety and cost-effectiveness of individualised screening for diabetic retinopathy: the ISDR open-label, equivalence RCT. *Diabetologia*. 2021;64(1):56-69.
 31. Saleh E, Błaszczyński J, Moreno A, Valls A, Romero-Aroca P, De la Riva-Fernández S, *et al*. Learning ensemble classifiers for diabetic retinopathy assessment. *Artif Intell Med*. 2018;85:50-63.
 32. Romero-Aroca P, Valls A, Moreno A, Sagarra-Alamo R, Basora-Gallisa J, Saleh Emran, *et al*. A Clinical Decision Support System for diabetic retinopathy screening: Creating a clinical support application. *Telemed J E Health*. 2019;25(1):31-40.
 33. Romero-Aroca P, Verges-Pujol R, Santos-Blanco E, Maarof N, Valls A, Mundet X, *et al*. Validation of a Diagnostic Support System for Diabetic Retinopathy Based on Clinical Parameters. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10(3):17.