



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA
“FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA” IAP**

**Desarrollo de un puntaje
de riesgo para tamizaje de retinopatía diabética en
sujetos con diabetes mellitus tipo 2**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA

DAVID RIVERA DE LA PARRA

DIRECTORA DE TESIS

DRA. AIDA JIMÉNEZ CORONA

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., DICIEMBRE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. AIDA JIMÉNEZ CORONA

DIRECTOR DE TESIS

DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA OCULAR Y SALUD VISUAL

INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA IAP

DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA, SECRETARÍA DE SALUD

MARCO TEÓRICO	4
EPIDEMIOLOGÍA DE RETINOPATÍA DIABÉTICA Y EDEMA MACULAR	4
MÉTODOS DE TAMIZAJE DE RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	5
FACTORES DE RIESGO PARA RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	6
AGUDEZA VISUAL Y DISCAPACIDAD VISUAL	7
PUNTAJES DE RIESGO DE RETINOPATÍA DIABÉTICA	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACIÓN	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
HIPÓTESIS	16
OBJETIVO GENERAL	16
METODOLOGÍA.....	16
DISEÑO, DURACIÓN Y LUGAR DEL ESTUDIO.....	16
POBLACIÓN DE ESTUDIO	17
CRITERIOS DE SELECCIÓN	17
<i>Criterios de inclusión</i>	<i>17</i>
<i>Criterios de exclusión.....</i>	<i>17</i>
TAMAÑO DE MUESTRA Y MUESTREO.....	17
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS Y EXPLORACIÓN CLÍNICA.....	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	23
RESULTADOS	25
ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES	27
ASIGNACIÓN DE PUNTAJE DE RIESGO CON MODELO MULTINOMINAL	30
ASIGNACIÓN DEL PUNTAJE DE RIESGO CON MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	41
GENERACIÓN DE PUNTAJE PARA CADA COMPARACIÓN	41
ANÁLISIS DE DESEMPEÑO DE LOS DIFERENTES PUNTAJES DE RIESGO Y DETERMINACIÓN DEL PUNTO DE CORTE PARA CADA PUNTAJE.....	46
DETERMINACIÓN DE PUNTO DE CORTE PARA ESTABLECER SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL PUNTAJE BASADO EN LOS MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	47
DISCUSIÓN	58
CONCLUSIONES	68
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	68
ASPECTOS ÉTICOS.....	69
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD	69
REFERENCIAS.....	70

ANTECEDENTES

Epidemiología de retinopatía diabética y edema macular diabético

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad que afecta a 425 millones de personas en el mundo con una prevalencia global de 8.3% en la población general¹. En Centro y Sudamérica se estima que hay 29.6 millones de personas con DM y de ellos 39% no han sido diagnosticados (www.idf.org/diabetesatlas). En México, según la Encuesta Nacional de Salud de Medio Camino 2016 (ENSANUT-MC 2016²) el 9.4% de las personas tienen un diagnóstico médico de DM, y se estima que puede haber un número similar de personas que no saben que padecen la enfermedad.

Las complicaciones vasculares asociadas a la DM se clasifican en macrovasculares y microvasculares. Entre las macrovasculares están la cardiopatía isquémica, la insuficiencia vascular periférica y el evento vascular cerebral. Dentro de las complicaciones microvasculares se encuentran la nefropatía, neuropatía y retinopatía diabética (RD). De los pacientes que presentan RD, un subgrupo de ellos presenta fuga capilar en la región central de la retina (mácula) a lo que se le denomina edema macular diabético (EMD). A nivel global, 34% de los pacientes con DM tienen RD y 6.8% tienen EMD³. En México, la prevalencia de RD varía entre 38.9%⁴ (Población del estado de Chiapas) y 60.1%⁵ (población de Ciudad de México), dependiendo del lugar de estudio. Al igual que en otros países se ha documentado que la RD representa la principal causa de baja visual irreversible⁶⁴.

La RD se define como una enfermedad crónica, progresiva y potencialmente causante de ceguera. Es una enfermedad de la microvasculatura retiniana, asociada con hiperglicemia prolongada y otras condiciones asociadas a la DM como la hipertensión arterial. La prevalencia de RD puede ser hasta de 75% en pacientes con más de 20 años de diagnóstico de DM^{3,4}. Con respecto al EMD, este se define como el edema secundario a la formación de microaneurismas, a la ruptura de la barrera hematorretiniana, al aumento de la permeabilidad vascular y a la fuga de fluido con exudados lipídicos⁷. El EMD es un subgrupo de la RD, que puede presentarse independientemente de la severidad de la misma y es una causa importante de baja visual⁸ debido a que alrededor del 20% afecta el centro de la región macular.

Entre otras alteraciones oftalmológicas que pueden presentar los pacientes con DM, las más comunes son la catarata que puede ser clínicamente significativa hasta en un 17% de los casos^{9,10} y el glaucoma con hasta un 2.1% de los pacientes^{11,12}. Si bien la DM es uno de los principales factores de riesgo para estas alteraciones, existen otros factores de riesgo que pueden contribuir. Para la catarata la edad es uno de los principales factores de riesgo; sin embargo, la macroalbuminuria, HbA1c y la duración de la DM también están asociados⁹.

Impacto económico

Respecto a los gastos que genera la DM se tienen las siguientes estimaciones, en el 2004 se calculó que la carga económica de la DM en México en dólares es de \$140, 410,816 de gastos directos a los cuales se les suma \$177,220,390 de costos indirectos. En el 2010 se estimó que el costo total anual de los pacientes con DM para el IMSS fue de US\$ 452,064,988. El costo promedio anual por paciente fue de US\$3,193.75, correspondiendo US\$2 740.34 para el paciente sin complicaciones y US\$3 550.17 para el paciente con complicaciones¹³. Los datos sugieren que esos costos continuarán aumentando en los siguientes años¹⁴. En el 2013, el reporte de la Fundación Mexicana para la Salud (FUNSALUD) estimó estos costos en \$362,859.82 millones de pesos en gastos totales, correspondiendo a \$179,495.33 millones en gastos directos y \$183,364.49 millones en gastos indirectos^{15,16}, en este reporte el costo anual por paciente con retinopatía fue de \$6,529 pesos. La RD puede implicar costos de US\$292 por paciente por cada sesión de tratamiento completo¹⁷.

MARCO CONCEPTUAL

Métodos de tamizaje de retinopatía diabética

Dentro de las acciones para la detección de las consecuencias visuales por DM se encuentran los programas de tamizaje para RD. La principal herramienta para el tamizaje de RD es la cámara no midriática o midriática de fondo de ojo¹⁸⁻²². En este tipo de programas, las imágenes se envían de manera digital a un centro de lectura donde personal

capacitado y estandarizado, no necesariamente médico, las interpreta y realiza la referencia de los pacientes según los hallazgos en las imágenes. Posteriormente, se le informa al paciente si requiere acudir al oftalmólogo de manera urgente o si requiere una de revisión anual. Algunos autores definen como referencia urgente como el tiempo de atención entre 4 y 12 semanas²³⁻²⁵. En México, este método de tamizaje es poco accesible, en parte, por la dificultad en obtener la infraestructura para su interpretación^{26,27}.

Factores de riesgo para retinopatía diabética

Diferentes factores de riesgo han sido descritos para la presencia de RD y EMD. Entre los factores de riesgo potencialmente modificables están: la hiperglicemia, la presión arterial sistémica, la dislipidemia, la inflamación, el sobrepeso y la obesidad, entre otros. Respecto a los factores de riesgo no modificables encontramos: la etnia, la duración de la DM y el embarazo, entre otros factores²⁸.

A continuación, se enumeran y detallan algunos de los factores para RD más importantes:

1. Hiperglucemia. Se sabe que niveles de HbA1c < 7% reducen el riesgo de progresión de RD. Por una reducción en una unidad de HbA1c el riesgo de RD disminuye de 30-40% y tiene un efecto a largo plazo.²⁸
2. Presión arterial. Por cada 10mmHg en la TA sistólica el riesgo de RD aumenta 10% mientras que para EMD aumenta 15%. Adicionalmente, algunos medicamentos sistémicos para la hipertensión reportan asociación con mejoría en la patología de retina.^{28,29}
3. Dislipidemia. La severidad de la RD se ha asociado con el aumento en triglicéridos y disminución de HDL³⁰.
 - a. Uso de fenofibrato (estudio FIELD) se ha asociado reducción de la necesidad de láser en un 31% para EMD y 30% para RDP^{31,32}.
4. Obesidad. Se sabe que a mayor IMC mayor riesgo de RD temprana (IMC >31 kg/m² en hombres y > 32.1 kg/m² en mujeres)²⁸.
5. Tiempo de evolución de DM. Se ha descrito que con <10 años de evolución de la DM 21% de los pacientes tienen RD, con 10 a 20 años el 54% de los pacientes tienen RD y con 20 o más años el 76% de los pacientes tienen RD.

Los factores de riesgo comentados han sido descritos en múltiples estudios y se pueden resumir en la siguiente tabla (Tabla 1) descrita por *Jie et al.*²⁸

Tabla.1 Factores de riesgo asociados con la presencia de RD y EMD

Factores de Riesgo	RD	EMD
Factores modificables		
Hiperglucemia	+++	+++
Hipertensión	++	++
Dislipidemia	+	+++
Inflamación	+	++
Sobrepeso / Obesidad	+	+
Factores No Modificables		
Duración de la DM	+++	+++
Genética (Marcadores genéticos, poliformismos y microsatélites)	?	?
Etnia Surasiáticos, Africanos y de América latina	++	++
Embarazo	++	++

+++ Factor de riesgo fuerte, ++ Factor de riesgo moderado, + Factor de riesgo leve.

Agudeza visual y discapacidad visual (DV)

La agudeza visual es un parámetro fisiológico medible que representa la capacidad del sistema de visión para percibir, detectar o identificar objetos³³. La agudeza visual típicamente se mide mediante cartillas donde el tamaño de los optotipos representa un umbral de visión (Figura 1)³⁴. La agudeza visual se refiere al umbral de visión sin corrección refractiva (lentes). Cuando la agudeza visual está corregida, ya sea con lentes o con agujero estenopeico, se define como capacidad visual. Una manera indirecta de estimar la capacidad visual es mediante el uso del fenómeno estenopeico (Figura 2) que permite corregir la mayor parte de los defectos refractivos como miopía, hipermetropía y astigmatismo. Dicha maniobra es barata y accesible y permite detectar aquellos casos en los que la baja de visión es por un defecto refractivo y no por patología orgánica como la RD. Si bien la capacidad visual no es un factor de riesgo para la RD, ya que no es la causa

sino el resultado de la patología de retina es de esperarse que aquellos pacientes con DM que tengan baja visual tengan mayor prevalencia y severidad de alteraciones oftalmológicas. Por esta razón la capacidad visual alterada se puede usar como un marcador de la RD.

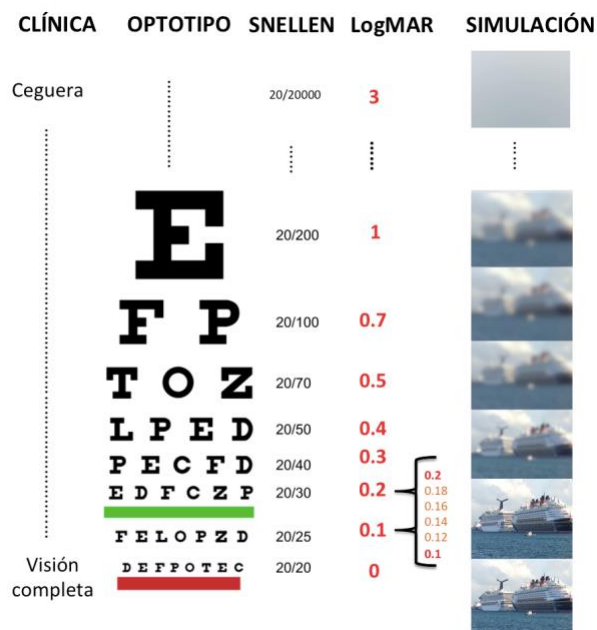


Figura 1. Esquema sobre los diferentes umbrales de capacidad visual y sus equivalentes en la práctica clínica (primera columna), optotipos en escala Snellen (segunda y tercera columna), escala en LogMAR (cuarta columna) y equivalente en calidad de imagen (quinta columna). Nótese como entre cada intervalo de LogMAR se encuentran 5 posibles subumbrales de capacidad visual.

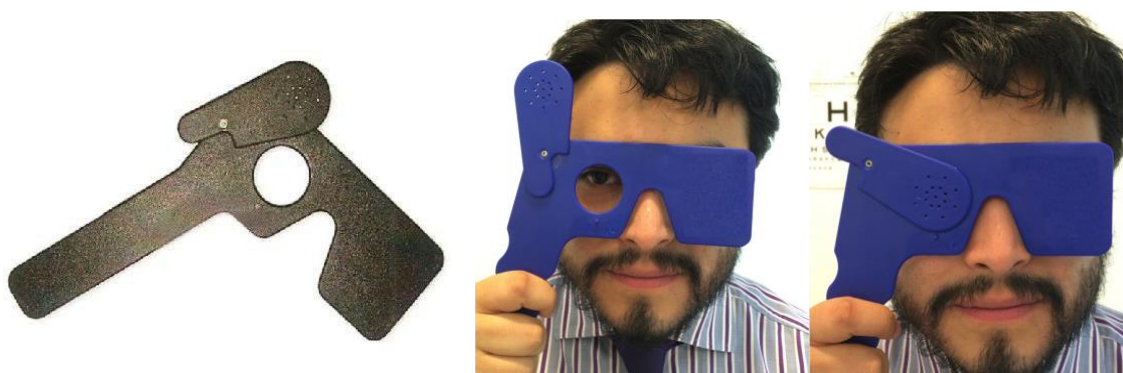


Figura 2. Ocluser multiestenopeico. Se utiliza para obtener la capacidad visual mediante la aplicación del fenómeno estenopeico.

Una de las definiciones de ceguera y discapacidad visual es la de *Prevent Blindness America* de Estados Unidos que considera discapacidad los valores de visión $\leq 20/40$ en la escala de Snellen ³⁵.

Se ha descrito que la baja visual por EMD y RD usualmente es progresiva y lenta. En una cohorte de 634 pacientes con DM de inicio temprano ³⁵, se describió que a 14 años de seguimiento, 12.7% (IC 95%,10.3-15.2) de los pacientes perdieron visión hasta un nivel de 20/40 (LogMAR = 0.26) o peor (discapacidad visual) y solo el 2.4% (IC 95%,1.3-3.5) perdieron visión hasta 20/200 o peor (ceguera). Sólo un pequeño porcentaje de pacientes con DM a largo plazo perdieron visión. En esta cohorte la comorbilidad más asociada a la pérdida de visión fue la retinopatía diabética.

Puntajes de riesgo de retinopatía diabética

Los puntajes de riesgo son herramientas de diagnóstico y pronóstico que pueden ayudar a predecir desenlaces o eventos. Los puntajes de riesgo de diagnóstico utilizan una serie de preguntas o marcadores que en conjunto dan un puntaje total. Para cada puntaje se asigna un punto de corte con base en la población estudiada que le dio origen. Dependiendo del punto de corte que sea definido como positivo, un sujeto podrá ser detectado como positivo o negativo para cierto desenlace. Dicha predicción tiene una sensibilidad y especificidad medida. Los puntajes de diagnóstico pueden utilizarse como elementos de tamizaje ya que en caso de salir positivos una referencia para una revisión más exhaustiva sería recomendada. Actualmente existen puntajes de riesgo para DM solo tres se centran en RD ³⁶⁻³⁸. Adicionalmente un artículo³⁹ estudió la capacidad visual como un método de tamizaje para RD sin encontrar buena sensibilidad; sin embargo, este estudio no propuso ningún puntaje de riesgo.

El primer puntaje de riesgo para RD surge del estudio de Hosseini *et al* que fue realizado en 3,734 pacientes iraníes con DM, donde se utilizó un método de regresión logística para predecir el riesgo de RD. En el modelo se incluyeron variables como la HbA1c, edad, tiempo desde el diagnóstico, IMC y sexo (Tabla 2). Se asignaron los valores para el puntaje a cada coeficiente β de las diferentes variables de manera fija como se describe a continuación: $\beta < 0.25$, puntaje 5; $\beta = 0.25-0.40$, puntaje 10; $\beta = 0.41-0.55$, puntaje 15; $\beta = 0.56-0.70$, puntaje 20, $\beta = 0.71-0.85$, puntaje 25, $\beta = 0.86-1.00$, puntaje 30, $\beta = 1.01-1.25$, puntaje 35; $\beta = 1.25-1.50$, puntaje 40; $\beta = 1.51-1.75$, puntaje 45, $\beta = 1.75-2.00$, puntaje 50. Mediante el uso de AUC-

ROC se establecieron diferentes umbrales del puntaje para los cuales se obtuvieron los valores de sensibilidad y especificidad, encontrando que el mejor puntaje era el de 52.5, con la mejor combinación de sensibilidad (60%) y especificidad (69%) (Tabla 3).³⁶

Tabla 2. Modelo de regresión logística (Hosseini *et al.*³⁶) para RD, coeficientes y puntaje asignado a cada variable

HbA1c(%)	Coefficiente β	SD	RM (IC 95%)	Puntaje
7.01-9	0.187	0.119	1.21(0.96-1.52)	5
9.01-11	0.237	0.091	1.27(1.06-1.51)	5
>11	0.348	0.128	1.42 (1.10-1.82)	10
Edad (años)				
40-49	0.471	0.129	1.60 (1.24-2.06)	15
50-59	0.739	0.130	2.09 (1.62-2.69)	25
≥60	0.763	0.143	2.14 (1.62-2.84)	25
Duración de DM (años)				
2-4	0.638	0.121	1.89 (1.49-2.40)	20
5-9	1.017	0.121	2.77 (2.18-3.51)	35
≥10	1.781	0.128	5.94 (4.61-7.63)	50
BMI (>25 kg/m ²)	0.347	0.091	1.41 (1.18-1.69)	10
Sexo (femenino)	0.216	0.089	1.24 (1.04-1.48)	5
Puntaje máximo				100

Ref: Hosseini *et al.*³⁶

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para RD en pacientes con DM

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
≥37.5	0.816	0.445	0.623	0.682
≥42.5	0.791	0.476	0.630	0.670
≥47.5	0.714	0.418	0.657	0.644
≥52.5	0.603	0.694	0.689	0.608
≥57.5	0.569	0.722	0.697	0.598
≥62.5	0.472	0.801	0.728	0.574
≥67.5	0.377	0.869	0.764	0.553

*VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo.

Ref. Hosseini *et al.*

El segundo puntaje surge del estudio de Wang *et al.* en el 2014 que incluyó a 2,699 pacientes con DM de china. En este estudio se utilizó un método de regresión logística que incluyó las variables: edad, circunferencia de cintura, historia de tratamiento antihipertensivo, índice de masa corporal y duración de la DM. Para asignar un valor en el puntaje, los coeficientes fueron multiplicados por 10 y se redondearon al entero más cercano. El desempeño del puntaje de riesgo se evaluó mediante AUC-ROC, donde el mejor punto de corte se determinó mediante el mayor índice de Youden (que se calcula como sensibilidad+(especificidad-1)). Se determinaron diferentes umbrales de puntaje para los cuales se describieron los valores de sensibilidad y especificidad, encontrando que el mejor puntaje era el de 20, dado que tenía el mayor índice de Youden con una sensibilidad y especificidad de 73% y 52% respectivamente³⁷.

En 2017, Mendoza *et al.* describieron un tercer puntaje de riesgo como herramienta de tamizaje. (Tabla 4) Este estudio se llevó a cabo en población rural mexicana del estado de Morelos, México. Incluyo 11,468 sujetos de los cuales 1,768 tenían DM2. Se evaluó la presencia de cualquier grado de RD y sus variables predictoras fueron tiempo desde el diagnóstico de DM, glucosa en plasma y presión arterial sistólica. En este puntaje el valor mínimo que se puede obtener es de -1.81 y el máximo de 0.75 El puntaje de riesgo para RD que se basa en las siguientes preguntas:

Tabla 4. Puntaje de riesgo para retinopatía diabética de Mendoza *et al.*

La información de las siguientes 2 preguntas debe de obtenerse por entrevista directa	
1. Cuánto tiempo tiene de haber sido diagnosticado con DM?	
< 5 años	0
5 a 9 años	0.55
10 a 14 años	1.16
≥15 años	1.41
2. Hace usted la actividad física para controlar su azúcar?	
No	0
Si (si se contestó sí a esta pregunta, se debe sustraer 0.33)	-0.33
La información de las siguientes 2 preguntas se debe de obtener de las mediciones llevadas a cabo por el entrevistador	
3. El paciente tuvo glucosa capilar o glucosa venosa en ayuno mayor o igual a 136 mg /dL o glucosa capilar aleatoria mayor o igual a 200 mg / dL?	
No	0
Si	0.41
4. ¿El paciente tuvo presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg?	
No	0
Si	0.41
Suma de puntaje	
Substraer	1.48
Puntaje final	
Si la prevalencia de RD es del 31% en la población de estudio, entonces el punto de corte es -0.640.	
Si la prevalencia de RD es del 35% en la población de estudio, entonces el punto de corte es -1.017.	
Si la prevalencia de RD es del 40% en la población de estudio, entonces el punto de corte es -1.017.	
Si la prevalencia de RD es del 45% en la población de estudio, entonces el punto de corte es -1.190.	
Ref. de Mendoza <i>et al.</i>	

Con este puntaje y el punto de corte optimizado, Mendoza *et al.* describe un 82.9% de sensibilidad y 61.9% de especificidad con un AUC-ROC de 0.78. Este es el primer artículo con un puntaje de riesgo para población abierta mexicana para detectar RD. La única desventaja es que la definición de actividad física es ambigua (no hay una medición objetiva) ya que no hay un dato objetivo en la pregunta para poder determinar quién si hace y quien no hace actividad física para controlar su glucosa.

Adicionalmente a los estudios de puntajes, no hay estudios que utilicen la capacidad visual como marcador o como predictor para RD. Solamente un artículo³⁹ ha evaluado la capacidad visual como un método de tamizaje para RD. En este estudio de 1,545 individuos

en población abierta se determinó que la AV no era por si sola un buen método de tamizaje para el desenlace específico de RD con riesgo de pérdida visual, dados los bajos parámetros de sensibilidad (33.4%), especificidad 85.9% y valor predictivo positivo (18.6%). Sin embargo; en la población estudiada no se incluyó la maculopatía con involucro central como causa de baja visual. Dado que este subgrupo de pacientes son los que más tienen baja visión, muy probablemente para ellos los valores de prueba diagnóstica habrían sido mayores. En este estudio únicamente se analizó como desenlace la presencia o ausencia de “retinopatía con riesgo de baja visual”. También se analizaron diferentes umbrales de agudeza visual los cuales estaban muy distantes uno de otro, no permitiendo una comparación más específica entre ellos. Adicionalmente la población estudiada era de raza caucásica, la cual mostraba una alta prevalencia de degeneración macular relacionada a la edad, condición que no es tan prevalente en la población mexicana.

Por otro lado, existen diferentes fórmulas para asignar los valores a las variables al momento de hacer un puntaje de riesgo. Kulothungan *et al*⁴⁰, publicaron un estudio en el cual comparaban 5 diferentes fórmulas para la asignación de puntaje en una base que era específica para cualquier grado de RD y se analizó como cada fórmula puede sobre o subestimar el riesgo de RD. De las cinco fórmulas, los autores propusieron dos de ellas como las más adecuadas para asignar el puntaje a las variables. Se describen a continuación las dos fórmulas recomendadas.

La primera fórmula (AUC=0.80) se basa en escoger como numerador el valor β_i de cada variable y como denominador el coeficiente β con el mayor valor del estadístico de Z (Wald) de la regresión logística y aplicando la siguiente fórmula (Fórmula 1):

$$W_i = \left[100 \left(\frac{B_i}{B_j} \right) \right]$$

La segunda fórmula (AUC=0.80) se basa en tomar como numerador el valor β_i de cada variable y como denominador el coeficiente β con el mayor valor de la regresión para la siguiente fórmula (Fórmula 2):

$$W_i = \left[100 \left(\frac{B_i}{\text{Max}(B_i)} \right) \right]$$

La conclusión de este artículo es que estas dos fórmulas propuestas son superiores debido a que muestran mayor AUC para la predicción de RD. La recomendación final de los autores es utilizar estas fórmulas para la asignación de puntajes cuando se trate de generar puntajes de riesgo para RD.

Los puntajes de riesgo idealmente deberían de ser validados para cada población debido a variantes étnicas, demográficas, antropométricas, entre otros factores de riesgo ⁴⁰. Con base en las características clínicas, así como en los diferentes factores de riesgo que presentan los pacientes con DM se podría crear un puntaje de riesgo en nuestra población que permita determinar que pacientes con DM tienen mayor riesgo de presentar RD. Los puntajes de riesgo deben ser métodos de bajo costo para detectar aquellas personas que podrían estar en mayor RD y EMD, los que probablemente se verán beneficiados por una revisión especializada más expedita. Es importante enfatizar, que este tipo de tamizaje no sustituye la revisión oftalmológica anual, ni la revisión con cámara de fondo de ojo, pero permitirá dirigir la atención y la optimización de recursos a quien más lo necesita.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha descrito de manera global que el 34% de los pacientes con DM desarrollan RD y el 6.8% EMD³. El 9.4% de la población mexicana adulta aproximadamente tiene DM y la RD en ellos es la principal causa de ceguera irreversible². Las prevalencias de RD en México se han descrito entre 49% y 60%⁴¹. En un estudio de seguimiento a 4 años se encontró que poblaciones de bajo nivel socio económico (los cuales tienen usualmente menor acceso a los servicios de salud) tuvieron una progresión de retinopatía de 20.6%⁴¹. De acuerdo con las encuestas nacionales de salud 2016 y 2018, en México solo el 8.6% y 13.1% de los pacientes con DM han sido revisados oftalmológicamente ^{42,2}.

En México, el tamizaje con cámaras no midriáticas y la revisión oftalmológica no son de acceso universal, por los elevados costos y la infraestructura que se requiere. Por lo anterior, se requiere de una prueba rápida y de fácil aplicación en el primer nivel de atención que permita identificar a los pacientes que por tener mayor riesgo de RD requieren referencia urgente al oftalmólogo. Estas acciones podrán optimizar los recursos de salud hacia las personas que requieren de una revisión más especializada para prevenir mayor

daño visual. El presente proyecto propone un puntaje de riesgo que permita un método de fácil aplicación para detectar pacientes con mayor riesgo de RD y edema macular.

JUSTIFICACIÓN

Con base en las prevalencias de RD, así como en los diferentes factores de riesgo que presentan los pacientes con DM para el desarrollo de la misma, se propone desarrollar un puntaje de riesgo en población mexicana que permita identificar a los con DM con mayor riesgo de presentar algún grado de RD o al subgrupo de pacientes con RD que requiere de referencia más expedita para su atención. Este puntaje de riesgo deberá de ser un método de bajo costo para detectar aquellas personas que podrían estar en mayor riesgo de RD y que probablemente se verán beneficiados por una revisión especializada más expedita. Los métodos de revisión especializada incluyen la cámara no midriática o la revisión con el oftalmólogo. Es importante enfatizar, que este tipo de tamizaje no sustituiría a la revisión oftalmológica anual, pero permitirá dirigir la atención y optimización de recursos a quien más riesgo de pérdida de la visión tengan a corto y mediano plazo.

Al contar con un método fácil y rápido que detecte a la población con mayor riesgo de presentar RD, podrá ser aplicado en los diferentes servicios dentro de instituciones que atiendan pacientes con DM. Este método no requiere forzosamente de un profesional de la salud visual por lo que la evaluación podría ser realizada por una amplia gama de personal (incluso no profesionalista) relacionado con la salud en general.

Actualmente solo existe un puntaje de riesgo para detectar RD en población abierta en México que se basa en 4 preguntas de opción múltiple. Pero no existe una prueba de puntaje de riesgo que permita detectar pacientes con patología avanzada que requieren referencia urgente. El detectar estos pacientes mediante un método fácil y accesible permitiría enfocar los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos hacia la población con necesidad de revisión más urgente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la capacidad de predicción en términos de sensibilidad y especificidad de un puntaje de riesgo basado en parámetros demográficos, metabólicos y de capacidad visual para predecir la presencia de retinopatía diabética?

HIPÓTESIS

El puntaje de riesgo basado en parámetros demográficos, clínicos y capacidad visual tendrá una sensibilidad y especificidad mayor al 60% para la presencia de RD.

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un puntaje de riesgo para predecir la presencia de RD en pacientes con DM2.

Objetivos específicos

- Evaluar el grado de predicción en términos de sensibilidad y especificidad del puntaje de riesgo para cualquier grado de RD en pacientes con DM2.
- Evaluar el grado de predicción en términos de sensibilidad y especificidad del puntaje de riesgo para RD referible en pacientes con DM2.
- Determinar el punto de corte del puntaje de riesgo con la mayor sensibilidad y especificidad para predecir cualquier grado de RD y de RD referible en pacientes con DM2.

METODOLOGÍA

Diseño, duración y lugar del estudio

El diseño del estudio fue observacional, retrospectivo, transversal y analítico de base hospitalaria. El estudio se llevó a cabo de marzo 2016 a febrero 2017 en la Unidad de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana (CONVAL) del Centro de Atención Integral

del Paciente con Diabetes (CAIPaDi) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Población de estudio

Se incluyeron todos los pacientes con DM2 atendidos en la clínica de DM del servicio de endocrinología del INCMNSZ y que fueron referidos para su atención a la Unidad de Oftalmología CONVAL/CAIPaDi en el periodo de estudio. Toda la información sociodemográfica y clínica no oftalmológica se obtuvo a través del expediente clínico electrónico de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección mientras que la evaluación oftalmológica se hizo de manera directa. Esta evaluación es parte de la valoración clínica convencional.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Pacientes con una edad igual o mayor a 18 años.
2. Pacientes con DM2 de al menos un año de evolución.
3. Pacientes que hayan sido referidos a la Unidad de Oftalmología CONVAL/CAIPaDi para exploración oftalmológica.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con diagnóstico no confirmado de diabetes mellitus, con diabetes tipo 1, diabetes gestacional o por causas secundarias.
2. Pacientes que tengan otras patologías oculares que no hagan posible evaluar el ojo a estudiar; por ejemplo, ojo ciego, prótesis oculares, ptisis bulbi o malformaciones oculares severas como anoftalmia/microftalmia.
3. Pacientes embarazadas

Tamaño de muestra y muestreo

Tomando en cuenta que la unidad de análisis en este estudio son los ojos (y no los pacientes), para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó una “fórmula de cálculo de sensibilidad y especificidad para estudios con desenlace binario” (Fórmulas 3 y 4).

Fórmulas 3 (superior) y 4 (inferior).

$$n_{Se} = \frac{Z_{\frac{\alpha}{2}}^2 \widehat{Se}(1 - \widehat{Se})}{d^2 \times Prev}$$

$$n_{Sp} = \frac{Z_{\frac{\alpha}{2}}^2 \widehat{Sp}(1 - \widehat{Sp})}{d^2 \times (1 - Prev)}$$

Cálculo de tamaño de muestra de acuerdo a con la **sensibilidad** esperada

Asumiendo un nivel de confianza del 0.95, una prevalencia de RD de 0.15 y 0.20, y una distancia del límite inferior y del límite superior de los intervalos de confianza (IC) de 0.05 y 0.07, la muestra necesaria para una sensibilidad de 0.80 y 0.85 es la que se muestra en la tabla 5 ⁴³⁻⁴⁵. Si bien la hipótesis sugiere una sensibilidad mayor del 0.60, se utilizó el valor de 0.80 y 0.85 de sensibilidad por ser mas adecuado para prueba de tamizaje.

Tabla 5. Tamaño de muestra para sensibilidad de prueba diagnóstica asumiendo un error marginal variable para los intervalos de confianza

				Prevalencia	
				0.15	0.20
Sensibilidad	=0.80	Con error marginal	=0.05	n=1639	n=1229
Sensibilidad	=0.85	Con error marginal	=0.05	n=1306	n=980
Sensibilidad	=0.80	Con error marginal	=0.07	n=836	n=627
Sensibilidad	=0.85	Con error marginal	=0.07	n=666	n=500

Cálculo de tamaño de muestra de acuerdo con la **especificidad** esperada

Asumiendo un nivel de confianza de 0.95, una prevalencia del desenlace (retinopatía diabética) de 0.15 y 0.20, una distancia del límite inferior y el límite superior de los intervalos de confianza (IC) de 0.05 y 0.07, la muestra necesaria para una especificidad de 0.80 y 0.85 es la que se muestra en la tabla 6. ⁴³⁻⁴⁵

Tabla 6. Tamaño de muestra para especificidad de prueba diagnóstica asumiendo un error marginal variable para los intervalos de confianza

				Prevalencia	
				0.15	0.20
Sensibilidad	=0.80	Con error marginal	=0.05	N=289	N=307
Sensibilidad	=0.85	Con error marginal	=0.05	N=230	N=245
Sensibilidad	=0.80	Con error marginal	=0.07	N=148	N=157
Sensibilidad	=0.85	Con error marginal	=0.07	N=118	N=125

El tamaño de muestra que se eligió fue el de 500 observaciones, para una sensibilidad de 0.85, un error marginal de 0.07 y una prevalencia de RD de 0.20.

Procedimiento para la obtención de datos y exploración clínica

La exploración oftalmológica en la unidad de oftalmología está basada en una revisión estandarizada. Dicha revisión consiste en lo siguiente:

- 1) Toma de agudeza visual mediante pantalla electrónica M&S technologies Inc. Smart system 20/20 (Illinois, Estados Unidos).
- 2) Toma de capacidad visual corregida con agujero estenopecico.
- 3) Dilatación pupilar con tropicamida y fenilefrina tópica aplicando de 1 a 2 gotas en cada ojo.
- 4) Toma de 3 fotografías de 45 grados de fondo de ojo enfocadas en la mácula, el nervio óptico y temporal a la mácula.

El nivel de RD basado en las 3 fotografías tomadas se clasificó de acuerdo con la clasificación escocesa de RD. (Ver definición de variables). Para la clasificación se realizó el siguiente proceso:

1. Se realizó la certificación de tres lectores de imágenes de fondo de ojo con RD utilizando el portal www.eyepacs.org.
2. Los tres lectores de imágenes fueron estandarizados hasta alcanzar una concordancia intra e interobservador de 0.80.
3. Las imágenes obtenidas por la cámara fueron graduadas por uno de cualquiera de los tres lectores certificados que tiene la clínica.

Las variables que fueron obtenidas se definen en la tabla 7 y se muestra su clasificación desde el punto de vista matemático.

Tabla 7. Definición operacional y matemática de variables

Variable (grupo de la variable)	Variable: desenlace/ covariable	Método y momento de obtención	Definición operacional	Unidades de medición	Definición matemática
Edad (Demográfica)	Covariable	Interrogatorio directo al momento de la exploración	Años cumplidos al momento de la revisión oftalmológica.	Se definirá en unidades de años.	Cuantitativa discreta
Sexo (Demográfica)	Covariable	Interrogatorio directo al momento de la exploración	Sexo establecido por autorreporte	1)Femenino 2)Masculino	Cualitativa nominal
Edad al diagnóstico	Covariable	Interrogatorio directo al momento de la exploración	Edad medida en años al momento de hacer el diagnóstico de DM	Continua o dicotómica (menor de 40 años / 40 o más años)	Cuantitativa discreta / dicotómica
Tiempo de diagnóstico de DM (Demográfica)	Covariable	Interrogatorio directo al momento de la exploración	Tiempo en años desde el momento de diagnóstico de DM	Se definirá continua o categórica: Cuando continua en unidades de años, los meses se incluirán como decimales de año (1mes=0.083 años). Cuando se analice como categórica se definirá como: <10 años, 10 a <15 años, >15 años	Cuantitativa discreta
Capacidad visual con estenopeico (CVE) (Clínica)	Covariable	Exploración física al momento de la revisión	Logaritmo del ángulo mínimo de resolución presentado en cada ojo utilizando una cartilla digital de agudeza visual.	Rango: -0.1 a 3 en intervalos de 0.02 Se establecerá como una línea a cada intervalo de 0.1 LogMAR Se considerará una línea leída cuando se pueden identificar mas de 3 de los 5 optotipos presentados (o su equivalente en LogMAR).	Cuantitativa discreta
Retinopatía diabética clasificación escocesa (Clínica)	Desenlace	Exploración física y de gabinete al momento de la revisión	Grado de RD que presenta el paciente de acuerdo a la clasificación escocesa de la RD en cada ojo. También podrá ser definida de manera dicotómica como presente o ausente.	0)No retinopatía 1)Retinopatía no proliferativa (NP) leve 2)Retinopatía NP moderada 3)Retinopatía NP severa 4)Retinopatía proliferativa 5)No clasificable	Cualitativa ordinal /Dicotómica
Retinopatía diabética referible (RDREF)	Desenlace	Exploración física y de gabinete al momento de la revisión	Basado en la clasificación escocesa (SDRGS) y consistirá en 3 categorías, la primera incluirá los casos (ojos) de no RD (Equivalente en SDRGD=R0). El segundo incluirá los casos de RD no proliferativa leve y moderada que no son referibles (Equivalente en SDRGS=R1 y R2). El tercero incluirá los casos de RD no proliferativa severa o mayor e incluirá los casos de RD proliferativa y fotocoagulada así	Cuando sea definida como cualitativa ordinal las categorías serán: 1)No retinopatía (no referible) 2)RD no proliferativa leve o moderada (no referible) 3)RD no proliferativa severa o mayor o cualquier edema macular (Si referible) Cuando sea definida como dicotómica las categorías serán:	Cualitativa ordinal o Dicotómica

			como los estadios avanzados de hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y glaucoma neovascular. Incluirá también los casos de cualquier grado de edema macular. Ésta tercera categoría será la categoría "referible" (Equivalente en SDRGS=R3 o R4 en cuanto a RD. Es también equivalente a M2 pero excluye aquellos casos en los que solo se encuentran aneurismas aislados en los que el riesgo de edema macular es muy bajo).	1)No retinopatía o RD no proliferativa leve o moderada (no referible) 3)RD no proliferativa severa o mayor o cualquier edema macular (Si referible)	
Última HbA1c (Metabólica)	Covariable	Recopilado de expediente clínico y siendo tomado dentro de 3 meses antes o 3 meses después de la exploración.	El valor de laboratorio de hemoglobina glucosilada más cercano en el tiempo a la exploración con un tiempo máximo de 3 meses al momento de la consulta.	Número entero con una decimal expresado en porcentaje	Cuantitativa continua
Hipertensión arterial sistémica (HAS) (Clínica)	Covariable	Recopilado de expediente clínico y siendo tomado dentro de 3 meses antes o 3 meses después de la exploración.	El uso de medicamentos antihipertensivos (incluye por causa renal) o el diagnóstico médico de HAS. Se asumirá que si no hay tratamiento o diagnóstico previo no se tiene HAS.	0 = No 1 = Si	Cualitativa dicotómica
Índice de masa corporal (IMC) (Metabólica)	Covariable	Recopilado de expediente clínico y siendo tomado dentro de 3 meses antes o 3 meses después de la exploración.	Peso (kg) / talla (mts) al cuadrado	Número entero con un decimal	Cuantitativa continua
Dislipidemia (Metabólica)	Covariable	Recopilado de expediente clínico y siendo tomado dentro de 3 meses antes o 3 meses después de la exploración.	El diagnóstico médico de dislipidemia independiente del subtipo de dislipidemia	0 = No 1 = Si	Cualitativa dicotómica
Triglicéridos (TG) (Metabólica)	Covariable	Recopilado de expediente clínico y siendo tomado dentro de 3 meses antes o 3 meses después de la exploración.	Valores en mg/dl de triglicéridos medidos en los últimos 3 meses de la consulta oftalmológica	Número entero sin decimales	Cuantitativa discreta
Creatinina sérica (Metabólica)	Covariable	Recopilado de expediente clínico y siendo tomado dentro de 3 meses antes o 3 meses después de la exploración.	Valor en mg/dl medidos en los últimos 3 meses de la consulta oftalmológica	Número entero con un decimal	Cuantitativa continua
Tasa de filtración glomerular (TFG) estimada a través de la ecuación del Modification of Diet in	Covariable	Recopilado de expediente clínico y siendo tomado dentro de 3 meses antes o 3 meses después de la exploración.	Fórmula de la modificación de la dieta en la enfermedad renal. $GFR (ml/min/1.73 m^2) = 175 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (Edad)^{-0.203} \times (0.742 \text{ si femenino}) \times (1.212 \text{ si áfrico-americano})$	Número entero con dos decimales	Cuantitativa continua

Renal Disease Study (MDRD) (Metabólica)					
Colesterol total (Metabólica)	Covariable	Recopilado de expediente clínico y siendo tomado dentro de 3 meses antes o 3 meses después de la exploración.	Valores en mg / dl de colesterol total medidos en los últimos 3 meses de la consulta oftalmológica	Número entero sin decimales	Cuantitativa discreta
HDL (Metabólica)	Covariable	Recopilado de expediente clínico y siendo tomado dentro de 3 meses antes o 3 meses después de la exploración.	Valores en mg / dl de lipoproteínas de alta densidad medidos en los últimos 3 meses de la consulta oftalmológica	Número entero sin decimales	Cuantitativa discreta
LDL (Metabólica)	Covariable	Recopilado de expediente clínico y siendo tomado dentro de 3 meses antes o 3 meses después de la exploración.	Valores en mg / dl de lipoproteínas de baja densidad medidos en los últimos 3 meses de la consulta oftalmológica	Número entero sin decimales	Cuantitativa discreta
Colesterol no-HDL (Metabólica)	Covariable	Recopilado de expediente clínico y siendo tomado dentro de 3 meses antes o 3 meses después de la exploración.	Valores en mg / dl de colesterol no-HDL medidos en los últimos 3 meses de la consulta oftalmológica	Número entero sin decimales	Cuantitativa discreta
Microalbuminuria (Metabólica)	Covariable	Recopilado de expediente clínico y siendo tomado dentro de 3 meses antes o 3 meses después de la exploración.	Valor en mg /dl de albumina en muestra de orina	Número entero sin decimales	Cuantitativa continua

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó en diferentes etapas, cada una con objetivos específicos.

1. Análisis descriptivo y estadística comparativa de variables. El objetivo fue conocer la distribución de las variables e identificar aquellas potencialmente asociadas con el desenlace.
2. Análisis de componentes principales. El objetivo fue conocer las variables que predican mejor el desenlace.
3. Análisis de regresión logística. El objetivo fue conocer la magnitud de la asociación mediante razón de posibilidades y corregirla por las diferentes covariables ajustando por variables potencialmente confusoras y modificadoras de efecto.
4. Asignación de puntaje a las covariables. El objetivo fue utilizar los métodos de asignación de puntaje de acuerdo con los valores beta de la regresión para estimar el peso de cada variable.
5. Asignación de un punto de cohorte y desempeño. El objetivo fue determinar los puntajes que dan mejor desempeño diagnóstico para los desenlaces de interés.

1. Análisis descriptivo y estadística comparativa de variables.

Las variables continuas y con distribución normal se describieron con medias y desviaciones estándar, en tanto que las que no tuvieron una distribución aproximada a la normal se describieron con medianas y percentiles 25% y 75%. Al comparar los grupos con y sin RD, las diferencias entre las variables con distribución normal y variables continuas se llevaron a cabo con la prueba de T para muestras independientes. La prueba de U de Mann-Whitney se utilizó para las diferencias entre variables con distribución no normal. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes y para su comparación se utilizó la prueba de chi-cuadrada de Pearson. Los datos demográficos se analizaron y se reportaron por paciente y los datos oftalmológicos se reportarán por ojos.

2. Análisis de componentes principales

Se llevó a cabo un análisis de componentes principales (ACP) con el propósito de identificar las variables de mayor relevancia que expliquen la variabilidad de los datos mediante el uso del valor de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) de adecuación de la muestra. Se realizaron

diferentes combinaciones de variables para el modelo de ACP hasta obtener el modelo con el valor más alto de KMO. Las variables obtenidas del ACP fueron incluidas en los modelos de regresión logística y multinomial para evaluar su asociación con los desenlaces de interés (cualquier tipo de RD, RD leve o moderada y RD referible).

3. Análisis mediante regresión logística

Mediante modelos de regresión logística se calculó la razón de momios (RM) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se incluyeron en los modelos aquellas variables que tuvieron un valor $p < 0.05$ o los que tenían plausibilidad biológica.

4. Asignación de puntaje a las covariables

Los coeficientes (β) de las variables obtenidos del modelo se utilizaron para crear el puntaje de riesgo y se asignó un puntaje a cada coeficiente para generar los valores. Para la asignación de valores se utilizó el método sugerido por Kulothungan *et al*,⁴⁰ en el cual se describen diferentes fórmulas que utilizan los valores β como uno de los valores en la sustitución de la fórmula y la resultante final de la fórmula determina el puntaje que se le asigna a cada variable.

5. Asignación de un punto de corte y desempeño

El desempeño del puntaje de riesgo fue evaluado mediante el análisis de prueba diagnóstica que incluyó la sensibilidad, especificidad y el análisis del área bajo la curva AUC-ROC (Receiver Operating Characteristic por sus siglas en inglés) así como por los valores de verosimilitudes positiva y negativa.

Con base en dichos parámetros se buscó el mejor punto de corte para tres desenlaces, 1) cualquier tipo de RD, 2) RD leve o moderada y 3) RD referible. Dicho valor de corte implicaría una mayor sensibilidad con una especificidad aceptable. Para determinar dicho punto de corte, se realizaron tablas de 2x2 donde se analizaron de manera dicotómica el desenlace y un puntaje, de tal manera que se pudiera realizar un análisis de prueba diagnóstica para cada punto de corte para cada desenlace. Los desenlaces que se analizaron fueron: 1) cualquier tipo de RD, 2) RD leve o moderada y 3) RD referible. Este

análisis de prueba diagnóstica nos permitió establecer el punto de corte que ofrece la sensibilidad y especificidad necesaria.

Una vez obtenida la sensibilidad y la especificidad para cada punto de corte se seleccionó para cada desenlace el que tuviera una sensibilidad y una especificidad que se asemejara a la necesaria para nuestros objetivos (sensibilidad aproximada de 80% y especificidad aproximada de 60%). El análisis estadístico se realizó utilizando el programa STATA/MP 15 (Stata Corporation, College Station, TX, USA.).

RESULTADOS

En total se incluyeron 685 observaciones (ojos) de 350 pacientes. De los 685 ojos estudiados, se observó que algún grado de RD se presenta en 411 ojos (60%) y de estos 206 ojos (30.16%) tenían alguna condición que requiere referencia para manejo oftalmológico. Adicionalmente 159 ojos (23%) tenían algún grado de EMD. Se muestra (Tabla 9) que de acuerdo con la clasificación escocesa hay una disminución de la prevalencia en los estadios más avanzados de la RD, cabe señalar que en el último estadio de RD (R4) la prevalencia aumenta debido a que se incluyen en esta categoría a todos los pacientes con RD avanzada y aquellos tratados con láser. Adicionalmente, es importante señalar que en la clasificación escocesa los estadios R3 o mayores se consideran referibles y la prevalencia de estos casos es de 30.16% en la muestra.

En la tabla 8 se puede observar que la edad al diagnóstico de DM fue menor en el grupo con RD en comparación con el grupo sin RD ($p=0.08$), mientras que el tiempo desde el diagnóstico de DM fue mayor en el primer grupo en comparación con el segundo ($p<0.01$). Otras variables que resultaron significativamente diferentes entre los grupos con y sin RD son las de HbA1c ($p<0.01$), TFG (estimada por MDRD) ($p<0.01$), triglicéridos ($p<0.01$), presión arterial sistólica ($p=0.02$) y capacidad visual ($p<0.01$).

Tabla 8. Comparación de las características demográficas, clínicas y metabólicas de la población de estudio

Variables	No RD n=274 ojos (40%)	Cualquier RD n=411 ojos (60%)	Valor p*
Edad (Mediana, RIQ)	58 (50.7-68)	61 (53-68)	0.08
Mujeres	179 (65%)	244 (59%)	0.11
Edad al diagnóstico de DM (Media \pm SD)	46.09 (11.2)	40.35 (10.8)	<0.01
Tiempo de diagnóstico de DM (Mediana, RIQ)	10.5 (5-16)	20 (13-25)	<0.01
HAS	166 (60.5%)	272 (66.18%)	0.13
HbA1c (Mediana, RIQ)	7.6 (6.6-9.4)	8.5 (7.5-10.1)	<0.01
HbA1c >7	187 (68.25%)	359 (87.3%)	<0.01
IMC (Mediana, RIQ)	27.6 (25.5-31.2)	28.01 (25.9-30.4)	0.84
MDRD (Mediana, RIQ)	86.09 (66-102.6)	75.5 (52.1-94.2)	<0.01
TFG (por MDRD) <60ml/min	56 (20.44%)	130 (31.63%)	<0.01
Triglicéridos (Mediana, RIQ)	151 (119-230)	132 (101-198)	<0.01
Colesterol Total (Mediana, RIQ)	173 (147-204)	171 (146-204)	0.62
TA sistólica (Mediana, RIQ)	120 (110-130)	120 (120-130)	0.02
TA diastólica (Media \pm SD)	75.9 (8.9)	75.4 (8.5)	0.5
CV LogMAR (Mediana, RIQ)	0.1 (0.00-0.20)	0.18 (0.04-0.30)	<0.01

Tabla 9. Comparación de pacientes con y sin RD según la clasificación escocesa y su necesidad de referencia

Retinopatía	N=685 ojos	%
No RD	274	40
Cualquier RD	411	60
Por Referencia (Clasificación escocesa)		
No RD, RD leve o moderada, sin EMD (no referencia)	477	69.84
RD Severa o mayor o cualquier EMD (Si referencia, RD referible)	206	30.16
Clasificación Escocesa		
R0 (No visible)	274	40
R1 (Leve)	188	27.45
R2 (Observable)	107	15.62
R3 (Referible)	19	2.78
R4 (Proliferativo)	97	14.15
Edema macular diabético (Clasificación escocesa)		
No EMD	514	75.04
Cualquier EMD*	159	23.21
EMD leve	67	9.81
EMD moderado	55	8.05
EMD severo	35	5.12
No clasificable	12	1.75

*Incluye casos leves y severos

Análisis de componentes principales

Para el ACP se utilizaron las siguientes variables: sexo, tiempo desde el diagnóstico de DM, edad al diagnóstico de DM, IMC, TFG (por MDRD), triglicéridos, TA sistólica, TA diastólica, uso de tratamiento antihipertensivo (ya sea como nefroprotector o para el control hipertensivo), Hba1c (variable continua), Hba1c dicotómica (<7% y ≥7%), glucosa en ayuno (variable continua) y capacidad visual medida en escala LogMAR.

Las combinaciones de variables fueron analizadas mediante comparación de los pesos con que cada variable contribuía a los componentes en los diferentes modelos. Se utilizaron los pesos con valores mayores de 0.3 para determinar las variables con mayor contribución en cada componente. Se usó la rotación vertical y ortogonal para la simplificación de los datos.

Se utilizó el estadístico de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) para evaluar la adecuación de la muestra. El estadístico KMO mide que tan adecuada es la información para un modelo de componentes principales, los valores >0.5 se consideran como mínimos para que la muestra sea adecuada y arriba de 0.8 se considera como excelente. Para este análisis se consideró adecuado un valor de KMO mayor de 0.5. Los resultados de las diferentes combinaciones de variables que se fueron probando de manera secuencial en el ACP junto con su puntaje KMO se muestran en la tabla 10.

Después de la comparación de 10 modelos distintos utilizando diferentes variables y diferentes categorizaciones, el modelo que obtuvo el mayor valor de KMO fue el modelo número 10, que incluyó las siguientes variables: tiempo desde el diagnóstico de DM, IMC, TFG-MDRD, triglicéridos, TA sistólica, TA diastólica, hipertensión arterial, hba1c (dicotómica) y capacidad visual (LogMAR). Este modelo tuvo un valor de KMO de 0.5640 y 4 componentes principales con valores Eigen >1 . (Tabla 11).

Tabla 10: Comparación y descripción de los diferentes modelos utilizados en el análisis de componentes muestra

Modelo	Variables incluidas en análisis de componentes principales	Cambios en variables para mejorar el modelo	Valor de prueba KMO
1	Sexo, tiempo de diagnóstico de DM, edad al diagnóstico, IMC, TFG-MDRD, triglicéridos, TA sistólica, TA diastólica, hipertensión arterial, hba1c (continua) y capacidad visual medida (LogMAR).	—	0.4955
2	Sexo, tiempo de diagnóstico de DM, edad al diagnóstico, IMC, TFG-MDRD, triglicéridos, TA sistólica, hipertensión arterial, hba1c (continua) y capacidad visual (LogMAR).	Se quitó TA diastólica del modelo no.1	0.4760
3	Sexo, tiempo de diagnóstico de DM, edad al diagnóstico, IMC, TFG-MDRD, triglicéridos, TA sistólica, TA diastólica, hipertensión arterial, hba1c (dicotómica) y capacidad visual (LogMAR).	Se usó HbA1c dicotómica que estaba continua en el modelo 2	0.5029
4	Sexo, tiempo de diagnóstico, edad al diagnóstico, IMC, TFG-MDRD, triglicéridos, TA media, hipertensión arterial, hba1c(continua) y capacidad visual (LogMAR).	Se utilizó la variable TA media en lugar de TA sistólica y diastólica del modelo 3	0.4790
5	Sexo, tiempo de diagnóstico de DM, edad al diagnóstico, IMC, TFG-MDRD, triglicéridos, TA media, hipertensión arterial, hba1c(dicotómica) y capacidad visual (LogMAR).	Se usó HbA1c dicotómica en lugar de continua que se utilizó en el modelo 4	0.4885
6	Sexo, tiempo de diagnóstico de DM, edad al diagnóstico, IMC, TFG-MDRD, triglicéridos, TA sistólica, TA diastólica, hipertensión arterial, glucosa sérica (continua) y capacidad visual (LogMAR).	Se usó glucosa continua en lugar de HbA1c utilizada en el modelo 5. Se agregó hipertensión arterial, TA sistólica y TA diastólica y se retiró TA media que se usó en el modelo 5	0.4900
7	Sexo, tiempo de diagnóstico de DM, IMC, TFG-MDRD, triglicéridos, TA sistólica, TA diastólica, hipertensión arterial, hba1c (dicotómica) y capacidad visual (LogMAR).	Se quitó edad al diagnóstico y se agregó la HbA1c dicotómica que no se usó en el modelo 6. Se eliminó glucosa que se usó en el modelo 6.	0.5341
8	Sexo, tiempo de diagnóstico de DM, IMC, TFG-MDRD, triglicéridos, TA sistólica, TA diastólica, hipertensión arterial, hba1c (continua) y capacidad visual (LogMAR).	Se usó la HbA1c continua ya que se usó dicotómica en el modelo 7	0.5200
9	Sexo, tiempo de diagnóstico de DM, IMC, TFG-MDRD, triglicéridos, TA sistólica, TA diastólica, hipertensión arterial, glucosa (continua) y capacidad visual (LogMAR).	Se usó la glucosa continua en lugar de Hba1c que se usó en el modelo 8	0.5313
10 Para la siguiente fase	Tiempo de diagnóstico de DM, IMC, TFG-MDRD, triglicéridos, TA sistólica, TA diastólica, hipertensión arterial, hba1c (dicotómica) y capacidad visual (LogMAR).	Con respecto al modelo 9 se quitó sexo y se usó la HbA1c de manera dicotómica	0.5640

Tabla 11. Análisis de componentes principales para el modelo seleccionado (modelo 10)

Variable	Componente	Valor eigen	Diferencia	Proporción	Acumulado
Tiempo de diagnóstico de DM	Comp1	1.99638	.483822	0.2218	0.2218
IMC	Comp2	1.51255	.340281	0.1681	0.3899
TFG-MDRD	Comp3	1.17227	.142986	0.1303	0.5201
Triglicéridos	Comp4	1.02929	.165864	0.1144	0.6345
TA sistólica	Comp5	0.863423	.0731527	0.0959	0.7304
TA diastólica	Comp6	0.790271	.104103	0.0878	0.8182
Hipertensión arterial	Comp7	0.686168	.0987228	0.0762	0.8945
Hba1c (dicotómica)	Comp8	0.587445	.22524	0.0653	0.9598
Capacidad visual (LogMAR)	Comp9	0.362205	.	0.0402	1.0000

KMO=0.5640.

Asignación de puntaje de riesgo con modelo multinominal

Como un primer abordaje, se utilizaron las variables que arrojó el ACP para evaluar la asociación entre las variables y la presencia RD con sus tres categorías. Se realizó un modelo de regresión logística multinominal buscando el modelo más parsimonioso. Las variables incluidas en este modelo multinomial fueron: edad >40 años, tiempo de diagnóstico de 10 a <15 años, tiempo de diagnóstico de DM ≥15 años, HbA1c >7%, TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m², capacidad visual con estenopeico >20/40 (LogMAR = 0.26), tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD) y diagnóstico previo de hipertensión. Las categorías de la variable RD fueron: 1) sin retinopatía (categoría de referencia), 2) RD no proliferativa leve o moderada (RD no referible), 3) RD no proliferativa severa o mayor o edema macular severo (RD referible). En el modelo de regresión multinominal se utilizaron las variables categóricas en lugar de las variables continuas. Esto con el fin de poder facilitar la creación de un puntaje de fácil llenado. Siguiendo este método, se eliminaron las variables (TAD, TAS e hipertensión) que no se asociaron significativamente con RD y se seleccionó el modelo que mejor ajustaba a los datos.

En la tabla 12 se puede observar que para la categoría RD no referible (proliferativa leve o moderada), todas las variables excepto la TFG-MDRD y la capacidad visual fueron estadísticamente significativas. Para la categoría RD referible (no proliferativa severa o mayor) todas las variables incluidas en el modelo resultaron significativas. Dado que la

variable tiempo desde el diagnóstico de DM resultó tener los coeficientes más grandes, se decidió realizar otro modelo en el cual se manejó la variable en las siguientes 4 categorías: <5 años, de 5 a menos de 10 años, de 10 a menos de 15 años y ≥ 15 años; en lugar de 3 categorías (<10 años, de 10 a menos de 15 años y ≥ 15 años). El modelo con 4 categorías de tiempo de diagnóstico se muestra en la tabla 13.

Tabla 12. Regresión logística multinomial para la presencia de retinopatía diabética en sus diferentes categorías, utilizando 3 categorías de tiempo de evolución de DM

Categorías de desenlace	Variable de riesgo	Razón de riesgo y (Coeficiente β)	Estadístico de Wald Valor Z	Valor p	Intervalo de confianza 95% (B)	
					Mínimo (β)	Máximo (β)
/Retinopatía diabética no referible (no proliferativa leve o moderada)	Edad al momento de la evaluación >40 años	2.34 (0.853)	3.98	<0.001	1.54 (0.432)	3.57 (1.273)
	Tiempo de diagnóstico de DM <10 años	Referencia	-	-	-	-
	Tiempo de diagnóstico de DM de 10 a <15 años	2.66 (0.980)	3.46	<0.01	1.52 (0.424)	4.64 (1.535)
	Tiempo de diagnóstico \geq 15 años	3.79 (1.333)	5.37	<0.001	2.33 (0.847)	6.17 (1.819)
	HbA1c >7%	2.11 (0.747)	3	<0.01	1.29 (0.259)	3.44 (1.236)
	TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²	1.23 (0.211)	0.87	0.38	0.76 (-0.267)	1.99 (0.689)
	Capacidad visual con estenopecico >20/40 (LogMAR=0.26)	1.09 (0.087)	0.35	0.72	0.67 (-0.400)	1.77 (0.574)
Retinopatía referible (no proliferativa severa o mayor)	Edad al momento de la evaluación >40 años	3.37 (1.216)	5.19	<0.001	2.13 (0.757)	5.34 (1.675)
	Tiempo de diagnóstico de DM <10 años	Referencia	-	-	-	-
	Tiempo de diagnóstico de DM de 10-<15 años	5.87 (1.771)	4.14	<0.001	2.53 (0.931)	13.60 (2.610)
	Tiempo de diagnóstico de DM de \geq 15 años	15.82 (2.761)	7.26	<0.001	7.50 (2.015)	33.36 (3.507)
	HbA1c >7%	2.73 (1.006)	3.34	<0.01	1.51 (0.416)	4.93 (1.596)
	TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²	2.36 (0.859)	3.45	<0.01	1.45 (0.371)	3.84 (1.347)
	Capacidad visual con estenopecico >20/40 (LogMAR=0.26)	2.42 (0.885)	3.58	<0.001	1.49 (0.400)	3.93 (1.369)

Para este modelo el valor de logaritmo de la verosimilitud (Log likelihood) de este modelo es de -633.3634.

Tabla 13. Regresión logística multinomial para la presencia de retinopatía diabética en sus diferentes categorías utilizando el tiempo de diagnóstico con 4 categorías

Categorías de desenlace	Variable de riesgo	Razón de riesgo (Coeficiente β)	Estadístico de Wald Valor Z	Valor p	Intervalo de confianza 95% (β)		
					Mínimo (β)	Máximo (β)	
Retinopatía diabética no referible (no proliferativa leve o moderada)	Edad >40 años	2.33 (0.846)	3.94	<0.001	1.53 (0.425)	3.54 (1.266)	
	Tiempo de diagnóstico de DM <5 años	Referencia	-	-	-	-	
	Tiempo de diagnóstico de DM de 5 a <10 años	1.22 (0.204)	0.5	0.617	0.55 (-0.597)	2.73 (1.006)	
	Tiempo de diagnóstico de DM de 10 a <15 años	2.97 (1.089)	2.99	0.003	1.45 (0.375)	6.07 (1.803)	
	Tiempo de diagnóstico de DM \geq 15 años	4.24 (1.445)	4.25	<0.001	2.17 (0.778)	8.26 (2.111)	
	HbA1c >7%	2.07 (0.727)	2.89	0.004	1.26 (0.234)	3.39 (1.221)	
	TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²	1.22 (0.204)	0.84	0.404	0.75 (-0.274)	1.98 (0.683)	
	Capacidad visual con estenopecico >20/40 (LogMAR=0.26)	1.10 (0.101)	0.41	0.684	0.67 (-0.387)	1.80 (0.591)	
	Retinopatía referible (severa o mayor)	Edad >40 años	3.35 (1.210)	5.16	<0.001	2.11 (0.750)	5.30 (1.669)
		Tiempo de diagnóstico de DM <5 años	Referencia	-	-	-	-
Tiempo de diagnóstico de DM de 5 a <10 años		1.90 (0.643)	0.86	0.392	0.43 (-0.828)	8.29 (2.115)	
Tiempo de diagnóstico de DM de 10 a <15 años		8.58 (2.150)	3.3	0.001	2.39 (0.874)	30.74 (3.425)	
Tiempo de diagnóstico de DM \geq 15 años		23.17 (3.142)	5.06	<0.001	6.85 (1.924)	78.34 (4.361)	
HbA1c >7%		2.68 (0.986)	3.26	0.001	1.48 (0.393)	4.85 (1.580)	
TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²		2.34 (0.851)	3.42	0.001	1.43 (0.363)	3.81 (1.339)	
Capacidad visual con estenopecico >20/40 (LogMAR=0.26)		2.47 (0.907)	3.64	<0.001	1.52 (0.419)	4.03 (1.395)	

El valor de p de la Chi2 de verosimilitud del modelo fue de p= 0.0000, el valor de logaritmo de la verosimilitud (Log likelihood) de este modelo es de -632.91303.

El siguiente paso fue asignar a los coeficientes (β s) de ambos modelos (Tablas 12 y 13) un puntaje mediante el uso de las fórmulas recomendadas por Kulothungan *et al*,⁴⁰ para comparar el desempeño de cada una de las fórmulas (β máxima, estadístico de Wald y β mínima). En las tablas que se muestran a continuación, se describe la sustitución de cada fórmula para asignar los puntajes a cada variable. De igual manera se muestran las diferentes fórmulas para los modelos tanto con 3 como con 4 categorías de tiempo desde el diagnóstico de DM (Tablas 14-19).

Tabla 14. Puntaje asignado según la fórmula que utiliza la β máxima en el modelo con 3 categorías de tiempo de diagnóstico de diabetes

Fórmula utilizada		$W_i = \left[100 \left(\frac{\beta_i}{\text{Max } \{\beta_i\}} \right) \right]$			
Categorías de desenlace	VARIABLES	Coefficiente β	β máxima	Puntaje asignado según fórmula	Orden dentro de puntaje dentro de las variables
Retinopatía diabética no proliferativa leve o moderada	Edad >40 años	0.8531186	1.333475	63.97	3
	Tiempo de diagnóstico <10 años	Referencia	-	-	-
	Tiempo de diagnóstico 10 a <15 años	0.9800378	1.333475	73.49	2
	Tiempo de diagnóstico >15 años	1.333475	1.333475	100	1
	HbA1c >7%	0.7479102	1.333475	56.08	4
	TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²	0.2112469	1.333475	15.84	5
	Capacidad visual con estenopecico >20/40 (LogMAR=0.26)	0.0871099	1.333475	6.53	6
Retinopatía referible	Edad >40 años	1.216317	2.761488	44.04	3
	Tiempo de diagnóstico <10 años	Referencia	-	-	-
	Tiempo de diagnóstico 10 a <15 años	1.771213	2.761488	64.13	2
	Tiempo de diagnóstico >15 años	2.761488	2.761488	100	1
	HbA1c >7%	1.006636	2.761488	36.45	4
	TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²	0.8597875	2.761488	31.13	6
	Capacidad visual con estenopecico >20/40 (LogMAR=0.26)	0.8851207	2.761488	32.05	5

Para este modelo el valor de logaritmo de la verosimilitud (Log likelihood) de este modelo es de -633.3634.

Tabla 15. Puntaje asignado según la fórmula que utiliza la β con mayor estadístico Wald en el modelo con 3 categorías de tiempo de diagnóstico de diabetes

Fórmula utilizada		$W_i = \left[100 \left(\frac{\beta_i}{\beta_j} \right) \right]$			
Categorías de desenlace	Variables	Coeficiente β	Coeficiente β_j	Puntaje asignado según fórmula	Orden dentro de puntaje dentro de las variables
Retinopatía diabética no proliferativa leve o moderada	Edad >40 años	0.8531186	1.333475	63.98	3
	Tiempo de diagnóstico <10 años	Referencia	-	-	-
	Tiempo de diagnóstico 10 a <15 años	0.9800378	1.333475	73.50	2
	Tiempo de diagnóstico >15 años	1.333475	1.333475	100.00	1
	HbA1c >7%	0.7479102	1.333475	56.09	4
	TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²	0.2112469	1.333475	15.84	5
	Capacidad visual con estenopeco >20/40 (LogMAR=0.26)	0.0871099	1.333475	6.53	6
Retinopatía con riesgo de baja visual	Edad >40 años	1.216317	2.761488	44.05	3
	Tiempo de diagnóstico <10 años	Referencia	-	-	-
	Tiempo de diagnóstico 10 a <15 años	1.771213	2.761488	64.14	2
	Tiempo de diagnóstico >15 años	2.761488	2.761488	100.00	1
	HbA1c >7%	1.006636	2.761488	36.45	4
	TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²	0.8597875	2.761488	31.13	6
	Capacidad visual con estenopeco >20/40 (LogMAR=0.26)	0.8851207	2.761488	32.05	5

Tabla 16. Puntaje asignado según la fórmula que utiliza la β mínima en el modelo con 3 categorías de tiempo de diagnóstico de diabetes

Fórmula utilizada		$\left[2 \left(\frac{\beta_i}{\text{Min} \{ \beta_i \}} \right) \right]$			
Categorías de desenlace	Variables	Coefficiente β	β mínima	Puntaje asignado según fórmula	Orden dentro de puntaje dentro de las variables
Retinopatía diabética no proliferativa leve o moderada	Edad >40 años	0.8531186	0.1016838	16.78	3
	Tiempo de diagnóstico de DM <10 años	Referencia	---	---	---
	Tiempo de diagnóstico 10 a <15 años	0.9800378	0.1016838	19.28	2
	Tiempo de diagnóstico >15 años	1.333475	0.1016838	26.23	1
	HbA1c >7%	0.7479102	0.1016838	14.71	4
	TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²	0.2112469	0.1016838	4.15	5
	Capacidad visual con estenoico >20/40 (LogMAR=0.26)	0.0871099	0.1016838	1.71	6
Retinopatía con riesgo de baja visual	Edad >40 años	1.216317	0.6433376	3.78	3
	Tiempo de diagnóstico de DM <10 años	Referencia	---	---	---
	Tiempo de diagnóstico 10 a <15 años	1.771213	0.6433376	5.51	2
	Tiempo de diagnóstico >15 años	2.761488	0.6433376	8.58	1
	HbA1c >7%	1.006636	0.6433376	3.13	4
	TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²	0.8597875	0.6433376	2.67	6
	Capacidad visual con estenoico >20/40 (LogMAR=0.26)	0.8851207	0.6433376	2.75	5

Tabla 17. Puntaje asignado según la fórmula que utiliza la β máxima en el modelo con 4 categorías de tiempo de diagnóstico de diabetes

Fórmula utilizada		$W_i = \left[100 \left(\frac{\beta_i}{\text{Max } \{\beta_i\}} \right) \right]$			
Categorías de desenlace	Variables	Coeficiente β	β máxima	Puntaje asignado según fórmula	Orden dentro de puntaje dentro de las variables
Retinopatía diabética no proliferativa leve o moderada	Edad >40 años	0.8460754	1.445128	58.55	3
	Tiempo de diagnóstico de DM <5 años	Referencia	---	---	---
	Tiempo de diagnóstico de DM de 5 a <10 años	0.204334	1.445128	14.14	5
	Tiempo de diagnóstico de DM de 10 a <15 años	1.089513	1.445128	75.39	2
	Tiempo de diagnóstico de DM >15 años	1.445128	1.445128	100.00	1
	HbA1c >7%	0.727927	1.445128	50.37	4
	TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²	0.204109	1.445128	14.12	6
	Capacidad visual con estenoico >20/40 (LogMAR=0.26)	0.101684	1.445128	7.04	7
Retinopatía con riesgo de baja visual	Edad >40 años	1.210011	3.142897	38.50	3
	Tiempo de diagnóstico de DM <5 años	Referencia	---	---	---
	Tiempo de diagnóstico de DM de 5 a <10 años	0.643338	3.142897	20.47	7
	Tiempo de diagnóstico de DM de 10 a <15 años	2.150207	3.142897	68.41	2
	Tiempo de diagnóstico de DM >15 años	3.142897	3.142897	100.00	1
	HbA1c >7%	0.986863	3.142897	31.40	4
	TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²	0.851636	3.142897	27.10	6
	Capacidad visual con estenoico >20/40 (LogMAR=0.26)	0.907223	3.142897	28.87	5

Tabla 18. Puntaje asignado según la fórmula que utiliza la β con mayor estadístico Wald en el modelo con 4 categorías de tiempo de diagnóstico de diabetes

Fórmula utilizada					
	$W_i = \left[100 \left(\frac{\beta_i}{\beta_j} \right) \right]$				
Categorías de desenlace	Variables	Coefficiente β	β_j	Puntaje asignado según fórmula	Orden dentro de puntaje dentro de las variables
Retinopatía diabética no proliferativa leve o moderada	Edad >40 años	0.846075	0.101684	832.07	3
	Tiempo de diagnóstico de DM <5 años	Referencia	---	---	---
	Tiempo de diagnóstico de DM de 5 a <10 años	0.204334	0.101684	200.95	5
	Tiempo de diagnóstico de DM de 10 a <15 años	1.089513	0.101684	1071.47	2
	Tiempo de diagnóstico de DM de >15 años	1.445128	0.101684	1421.20	1
	HbA1c >7%	0.727927	0.101684	715.87	4
	TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²	0.204109	0.101684	200.73	6
	Capacidad visual con estenopecico >20/40 (LogMAR=0.26)	0.101684	0.101684	100.00	7
Retinopatía con riesgo de baja visual	Edad >40 años	1.210011	0.643338	188.08	3
	Tiempo de diagnóstico de DM <5 años	Referencia	---	---	---
	Tiempo de diagnóstico de DM de 5 a <10 años	0.643338	0.643338	100.00	7
	Tiempo de diagnóstico de DM de 10 a <15 años	2.150207	0.643338	334.23	2
	Tiempo de diagnóstico de DM de >15 años	3.142897	0.643338	488.53	1
	HbA1c >7%	0.986863	0.643338	153.40	4
	TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²	0.851636	0.643338	132.38	6
	Capacidad visual con estenopecico >20/40 (LogMAR=0.26)	0.907223	0.643338	141.02	5

Tabla 19. Puntaje asignado según la fórmula que utiliza la β mínima en el modelo con 4 categorías de tiempo de diagnóstico de diabetes

Fórmula utilizada		$\left[2 \left(\frac{\beta_i}{\text{Min} \{ \beta_i \}} \right) \right]$			
Categorías de desenlace	Variables	Coefficiente β	β mínima	Puntaje asignado según fórmula	Orden dentro de puntaje dentro de las variables
Retinopatía diabética no proliferativa leve o moderada	Edad >40 años	0.8460754	0.101684	4.22	3
	Tiempo de diagnóstico de DM <5 años	Referencia	---	---	---
	Tiempo de diagnóstico de DM de 5 a <10 años	0.204334	0.101684	4.02	5
	Tiempo de diagnóstico de DM de 10 a <15 años	1.089513	0.101684	21.43	2
	Tiempo de diagnóstico de DM de >15 años	1.445128	0.101684	28.42	1
	HbA1c >7%	0.727927	0.101684	14.32	4
	TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²	0.204109	0.101684	4.01	6
	Capacidad visual con estenopeico >20/40 (LogMAR=0.26)	0.101684	0.101684	2.00	7
Retinopatía con riesgo de baja visual	Edad >40 años	1.210011	0.643338	3.76	3
	Tiempo de diagnóstico de DM <5 años	Referencia	---	---	---
	Tiempo de diagnóstico de DM de 5 a <10 años	0.643338	0.643338	2.00	7
	Tiempo de diagnóstico de DM de 10 a <15 años	2.150207	0.643338	6.68	2
	Tiempo de diagnóstico de DM de >15 años	3.142897	0.643338	9.77	1
	HbA1c >7%	0.986863	0.643338	3.07	4
	TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²	0.851636	0.643338	2.65	6
	Capacidad visual con estenopeico >20/40 (LogMAR=0.26)	0.907223	0.643338	2.82	5

Se realizó la comparación del orden que tenían las variables en función del puntaje asignado (de mayor a menor puntaje) con cada una de las fórmulas utilizadas. (Tabla 20). Independientemente de si se incluyó la variable de tiempo de diagnóstico de la diabetes con 3 o 4 categorías, el orden de las variables fue el mismo para todas las fórmulas, esto se explica porque todas las fórmulas utilizan el valor β como principal factor determinante del puntaje.

Tabla 20. Comparación del orden de las variables del modelo con cuatro y tres categorías de tiempo de diagnóstico de acuerdo con el puntaje asignado con las fórmulas utilizan la β máxima, estadístico Wald máximo y β mínima

		Modelo con 3 categorías de tiempo de diagnóstico de DM			Modelo con 4 categorías de tiempo de diagnóstico de DM		
Fórmula utilizada		$w_i = \left[100 \left(\frac{\beta_i}{\text{Max}(\beta_i)} \right) \right]$	$w_i = \left[100 \left(\frac{\beta_i}{\beta_j} \right) \right]$	$\left[2 \left(\frac{\beta_i}{\text{Min}(\beta_i)} \right) \right]$	$w_i = \left[100 \left(\frac{\beta_i}{\text{Max}(\beta_i)} \right) \right]$	$w_i = \left[100 \left(\frac{\beta_i}{\beta_j} \right) \right]$	$\left[2 \left(\frac{\beta_i}{\text{Min}(\beta_i)} \right) \right]$
Valor β de referencia		β máxima	β_j	β mínima	β máxima	β_j	b mínima
Categorías de desenlace							
Retinopatía diabética no proliferativa leve o moderada	Edad al diagnóstico >40 años	3	3	3	3	3	3
	Tiempo de diagnóstico de DM <5 años	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	Tiempo de diagnóstico de DM de 5 a <10 años	Ref.	Ref.	Ref.	5	5	5
	Tiempo de diagnóstico de DM de 10 a <15 años	2	2	2	2	2	2
	Tiempo de diagnóstico de DM de >15 años	1	1	1	1	1	1
	HbA1c >7%	4	4	4	4	4	4
	MDRD <60 mL/min/1.73m ²	5	5	5	6	6	6
	Capacidad visual con estenopecico >20/40 (LogMAR=0.26)	6	6	6	7	7	7
Retinopatía con riesgo de baja visual	Edad >40 años	3	3	3	3	3	3
	Tiempo de diagnóstico de DM <5 años	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	Tiempo de diagnóstico de DM de 5 a <10 años	Ref.	Ref.	Ref.	7	7	7
	Tiempo de diagnóstico de DM de 10 a <15 años	2	2	2	2	2	2
	Tiempo de diagnóstico >15 años	1	1	1	1	1	1
	HbA1c >7%	4	4	4	4	4	4
	MDRD <60 mL/min/1.73m ²	6	6	6	6	6	6
	Capacidad visual con estenopecico >20/40 (LogMAR=0.26)	5	5	5	5	5	5

Para el modelo de 3 categorías de tiempo de diagnóstico el valor de logaritmo de la verosimilitud (Log likelihood) de este modelo es de -633.3634. Para el modelo de 4 categorías de tiempo de diagnóstico el valor de logaritmo de la verosimilitud (Log likelihood) de este modelo es de -632.91303.

Dado que el modelo con 3 categorías de tiempo de diagnóstico de diabetes comparado con el modelo con 4 categorías mostró un logaritmo de la verosimilitud similar (-633 vs -632 respectivamente), se consideró como el mejor modelo el más parsimonioso (3 categorías).

Asignación del puntaje de riesgo con modelo de regresión logística

Con el propósito de hacer el modelo más sencillo para generar un puntaje de riesgo se hicieron modelos de regresión logística para asignar el puntaje de riesgo, donde se compararon de manera independiente los modelos entre las diferentes categorías de la variable de desenlace (sin retinopatía, retinopatía no referible, retinopatía referible). Las comparaciones fueron las siguientes:

- Comparación 1: Categoría cualquier grado de RD (RDREF = 2 o 3) vs sin RD (RDREF=1)
- Comparación 2: Categoría RD leve o moderada (RDREF=2) vs sin RD (RDREF=1). No incluyo pacientes con retinopatía severa o mayor (Retinopatía diabética referible)
- Comparación 3: Categoría RD no referible (RDREF= 1 o 2) vs RD referible (RDREF=3)

Para cada una de las tres comparaciones se realizó un modelo de regresión logística diferente utilizando las variables predictoras que se obtuvieron en el modelo multinomial y el análisis de componentes principales.

GENERACIÓN DE PUNTAJE PARA CADA COMPARACIÓN

La primera comparación fue de la categoría de desenlace “cualquier grado de RD” (RDREF=2 o 3) contra la categoría “sin RD” (RDREF=1) (Tabla 21). Dicha regresión mostró un valor de AUC-ROC de 0.7726. En este modelo, después de ajustar mediante técnica “stepwise” todas las variables que se incluyeron (definidas en la etapa anterior) fueron significativas, y los valores de las RM estuvieron entre 1.60 para la capacidad visual y 6.27 tiempo de diagnóstico de diabetes >15 años.

Tabla 21. Modelo de regresión logística para la comparación de la categoría sin retinopatía diabética contra cualquier grado de retinopatía diabética

Categorías de desenlace	Variable de riesgo	Razón de riesgo	Estadístico de Wald	Valor p	Intervalo de confianza 95% RM (coeficiente β)	
		RM (coef. β)	Valor Z		Mínimo	Máximo
Cualquier grado de retinopatía diabética (Comparación 1)	Edad al diagnóstico >40 años	2.74 (1.00)	5.16	<0.001	1.87 (0.62)	4.02 (1.39)
	Tiempo de diagnóstico de DM de <10 años	---	---	---	---	---
	Tiempo de diagnóstico de DM de 10 a <15 años	3.29 (1.19)	4.58	<0.001	1.97 (0.68)	5.48 (1.70)
	Tiempo de diagnóstico de DM >15 años	6.27 (1.83)	8.11	<0.001	4.02 (1.39)	9.77 (2.28)
	HbA1c >7%	2.29 (0.83)	3.75	<0.001	1.48 (0.39)	3.54 (1.26)
	TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²	1.67 (0.51)	2.40	0.016	1.09 (0.094)	2.54 (0.93)
	Capacidad visual con estenopecico >20/40 (LogMAR=0.26)	1.60 (0.47)	2.21	0.027	1.05 (0.053)	2.45 (0.89)

Para este modelo logaritmo de la verosimilitud (Log likelihood) fue de -375.11.

Una segunda comparación fue la de la categoría de desenlace 1 vs 2; es decir, “RD leve o moderada” contra la de “sin RD”. (Tabla 22) En este modelo se excluyeron los pacientes del grupo de RD severa o mayor, así como los que tenían EMD. El AUC-ROC para este modelo fue de 0.7142. En este modelo las variables TFG-MDRD y capacidad visual no fueron estadísticamente significativas. Esto último es compatible con el hecho de que ni la función renal ni la agudeza visual disminuida se encuentran presentes de manera importante en los pacientes que tienen RD leve o moderada. Este último dato apoya el hecho de que los datos tienen concordancia con la clínica.

La tercera comparación (Tabla 23) fue la de regresión logística entre la categoría de desenlace 3 contra la categoría conjunta de 1 o 2; es decir, los casos de RD referibles vs los no referibles respectivamente. Dicha regresión tuvo un valor de AUC-ROC de 0.7710.

En la tabla 24 se muestra el resumen de la asignación de valores para puntaje utilizando la fórmula de β máxima para cada variable en cada uno de los modelos de regresión logística que corresponden a las 3 comparaciones hechas entre los diferentes desenlaces descritos previamente.

Tabla 22. Regresión logística para la presencia de retinopatía diabética no proliferativa leve o moderada vs casos sin retinopatía

Categorías de desenlace	Variable de riesgo	Razón de riesgo	Estadístico de Wald	Valor p	Intervalo de confianza 95% RM (coeficiente β)	
		RM (coef. β)	Valor Z		Mínimo	Máximo
Retinopatía diabética leve o moderada (Comparación 2)	Edad al diagnóstico >40 años	2.45 (0.89)	4.16	<0.001	1.60 (0.47)	3.74 (1.32)
	Tiempo de diagnóstico de DM de <10 años	---	---	---	---	---
	Tiempo de diagnóstico de DM de 10 a <15 años	2.56 (0.94)	3.30	0.001	1.46 (0.38)	4.48 (1.50)
	Tiempo de diagnóstico de DM >15 años	3.95 (1.37)	5.48	<0.001	2.42 (0.88)	6.47 (1.86)
	HbA1c >7%	2.04 (0.71)	2.85	0.004	1.24 (0.22)	3.34 (1.20)
	TFG-MDRD <60 mL/min/1.73m ²	1.15 (0.14)	0.59	0.55	0.71 (-0.34)	1.88 (0.63)
	Capacidad visual con estenopeico >20/40 (LogMAR=0.26)	1.12 (0.11)	0.46	0.64	0.68 (-0.37)	1.83 (0.63)

Para este modelo la probabilidad de que el valor del estadístico de la prueba fuera mayor que el estadístico de tablas (Prob > χ^2) de $p < 0.0001$, el valor de logaritmo de la verosimilitud (Log likelihood) de este modelo es de -289.77 .

Tabla 23. Regresión logística para la presencia de retinopatía diabética referible vs no referible

Categorías de desenlace	Variable de riesgo	Razón de riesgo	Estadístico de Wald	Valor p	Intervalo de confianza 95% RM (coeficiente β)	
		RM (coef. β)	Valor Z		Mínimo	Máximo
Retinopatía diabética referible (Comparación 3)	Edad al diagnóstico >40 años	2.07 (0.73)	3.75	<0.001	1.41 (0.34)	3.04 (1.11)
	Tiempo de diagnóstico de DM de <10 años	---	---	---	---	---
	Tiempo de diagnóstico de DM de 10 a <15 años	4.02 (1.39)	3.38	0.001	1.79 (0.58)	9.01 (2.19)
	Tiempo de diagnóstico de DM >15 años	8.96 (2.19)	5.99	<0.001	4.37 (1.47)	18.37 (2.91)
	HbA1c >7%	1.93 (0.65)	2.35	0.019	1.11 (0.10)	3.35 (1.20)
	MDRD <60 mL/min/1.73m ²	2.10 (0.74)	3.58	<0.001	1.40 (0.33)	3.17 (1.15)
	Capacidad visual con estenopeico >20/40 (LogMAR=0.26)	2.30 (0.83)	4.08	<0.001	1.54 (0.43)	3.45 (1.23)

Para este modelo la probabilidad de que el valor del estadístico de la prueba fuera mayor que el estadístico de tablas (Prob > χ^2) de $p < 0.0001$, el valor de logaritmo de la verosimilitud (Log likelihood) de este modelo es de -343.10.

Los modelos de regresión logística mostraron logaritmos de verosimilitud de -375 para la comparación 1, de -289 para la comparación 2 y de -343 para la comparación 3. En el modelo logístico multinomial inicial se observó un logaritmo de verosimilitud de -632.

Se realizaron y analizaron (estrategia stepwise) varios modelos de regresión logística en los cuales se fueron excluyendo las variables que no lograban significancia estadística y aquellas que no fueran confusoras para el desenlace. Se eligió el modelo más parsimonioso para cada desenlace y son los que se muestran en la tabla 24.

Tabla 24. Valores de puntaje asignado según la fórmula que utiliza la β máxima en los diferentes modelos de regresión logística

Fórmula utilizada	$W_i = \left[100 \left(\frac{\beta_i}{\text{Max } \{\beta_i\}} \right) \right]$				
Categorías de desenlace	Variables	Valor β	β máxima en el modelo	Puntaje asignado según fórmula	Orden dentro de puntaje dentro de las variables
Comparación 1: Algún grado de retinopatía diabética (n=683)	Edad >40 años	1.009525	1.836422	55	3
	Tiempo de diagnóstico <10 años	---	---	---	---
	Tiempo de diagnóstico 10 a <15 años	1.191341	1.836422	65	2
	Tiempo de diagnóstico >15 años	1.836422	1.836422	100	1
	HbA1c >7%	0.83125	1.836422	45	4
	MDRD <60 mL/min/1.73m ²	0.5148989	1.836422	28	5
	Capacidad visual con estenoico >20/40 (LogMAR=0.26)	0.4757353	1.836422	26	6
Comparación 2: Retinopatía diabética leve o moderada (n=477)	Edad >40 años	0.8972392	1.375737	65	3
	Tiempo de diagnóstico <10 años	---	---	---	---
	Tiempo de diagnóstico 10 a <15 años	0.940952	1.375737	68	2
	Tiempo de diagnóstico >15 años	1.375737	1.375737	100	1
	HbA1c >7%	0.7148095	1.375737	52	4
	MDRD <60 mL/min/1.73m ²	0.1473816	1.375737	11	5
	Capacidad visual con estenoico >20/40 (LogMAR=0.26)	0.1144047	1.375737	8	6
Comparación 3: Retinopatía diabética referible (n=683)	Edad >40 años	0.7311806	2.193358	33	5
	Tiempo de diagnóstico <10 años	---	---	---	---
	Tiempo de diagnóstico 10 a <15 años	1.392421	2.193358	63	2
	Tiempo de diagnóstico >15 años	2.193358	2.193358	100	1
	HbA1c >7%	0.6591495	2.193358	30	6
	MDRD <60 mL/min/1.73m ²	0.7460916	2.193358	34	4
	Capacidad visual con estenoico >20/40 (LogMAR=0.26)	0.8367811	2.193358	38	3

Los logaritmos de verosimilitud de los modelos descritos fueron: comparación 1= -375.11561; comparación 2= -289.77161; y comparación 3= -343.10303.

Análisis de desempeño de los diferentes puntajes de riesgo y determinación del punto de corte para cada puntaje

Para cada una de las 3 comparaciones hechas con los modelos de regresión previamente descritas se realizó el siguiente análisis:

- 1) Para cada observación (ojos como unidades de análisis) se determinó como presente o ausente cada una de las variables que se incluyeron en la regresión (Tabla 24).
- 2) Cuando una variable estaba presente se le asignaba el puntaje correspondiente.
- 3) Cuando una variable estaba ausente se le asignaba el puntaje de cero.
- 4) Con las variables positivas y su puntaje correspondiente se hizo la sumatoria para generar el puntaje total de cada observación. A este puntaje se le definió como “puntaje adquirido”.
- 5) Se realizó la agrupación de los puntajes de todas las observaciones para cada comparación y se realizó un análisis descriptivo que incluyo la media, mediana, desviación estándar, sesgo, curtosis, tipo de distribución, percentil 25, percentil 75 y rango.
- 6) Se tabularon los datos obtenidos para cada comparación en la tabla 25.

Tabla 25. Descripción de los puntajes obtenidos de las tres comparaciones previamente descritas

	Comparación 1 Algún grado de retinopatía diabética	Comparación 2 Retinopatía diabética leve o moderada	Comparación 3 Retinopatía diabética referible
Media	140.8	141.5	124.8
Mediana	145	152	130
Desviación estándar	63.2	63.6	59
Sesgo	-0.44	-0.44	-0.41
Curtosis	2.4	2.41	2.35
Tipo de distribución (Prueba de sesgo y curtosis)	No normal (chi2<0.001)	No normal (chi2<0.001)	No normal (chi2<0.001)
Percentil 25	100	100	93
Percentil 75	199	185	164
Rango	0 – 254	0 – 236	0 – 235

DETERMINACIÓN DE PUNTO DE CORTE PARA ESTABLECER SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL PUNTAJE

El siguiente paso fue calcular la sensibilidad y especificidad que tendría cada uno de los puntajes para cada desenlace. El primer paso fue determinar para cada observación, con base en los resultados de la exploración clínica, si tenían o no el desenlace. El desenlace podía ser: cualquier retinopatía diabética para la comparación 1, RD leve o moderada para la comparación 2 y retinopatía referible para la comparación 3. Después para cada puntaje se cálculo la sensibilidad y especificidad, de tal manera que para cada diferente puntaje se pueda saber cuál sería su desempeño si se aplicara de manera externa e independiente. Para dicho cálculo con cada comparación se realizó por cada punto de corte una tabla de 2x2 como se muestra Figura 3.

Figura 3. Tabla de 2x2 donde se calculan los valores de prueba diagnóstica utilizando el puntaje de >125 para la detección de retinopatía

	Con retinopatía	Sin retinopatía	Totales
Prueba positiva (Puntaje >125)	331	109	440
Prueba negativa (Puntaje ≤125)	80	163	243
Totales	411	272	683

Sensibilidad= $331/411=0.805$; Especificidad= $163/272=0.599$; VPP= $331/440=0.752$; VPB= $80/243=0.671$; RV+ = $S / (1-E) = 0.809 / (1-0.599) = 2.00$; RV- = $(1-S) / E = (1-0.805) / 0.599 = 0.32$.

Basados en la tabla que se generó para cada uno de los puntos de corte, se calcularon los respectivos valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPB), razón de verosimilitud positiva (RV+), razón de verosimilitud negativa (RV-) y área bajo la curva (AUC-ROC) con intervalos de confianza al 95% (IC 95%), para cada uno de los puntajes de las comparaciones previamente descritas (1, 2 y 3). Dado que se esperaba una sensibilidad de 70% y una especificidad de 60%, se analizaron los puntos de corte que más se acercaron a estos valores esperados. En las tablas 26-28 se muestran aquellos puntos de corte con sensibilidades cercanas al 70% o mayor ya que fue cercano a estos valores que se decidió el umbral final para cada comparación.

Tabla 26. Sensibilidad y especificidad para cada valor de puntaje cercano a sensibilidad de 70% para la comparación entre sanos vs cualquier grado de retinopatía diabética

Categorías de desenlace	Punto de corte	Sens (%)	Espec (%)	VPP	VPN	LR+	LR-	AUC ROC	IC 95%
Comparación 1: Algún grado de RD	>50	96.8	25.3	66.2	84.1	1.29	0.12	0.61	0.58-0.63
	>100	87.5	50.0	72.6	72.7	1.75	0.24	0.68	0.65-0.72
	>125	80.5	59.9	75.2	67.1	2.00	0.32	0.70	0.66-0.73
	>126	79.8	60.6	75.4	66.5	2.02	0.33	0.70	0.66-0.73
	>127	79.8	60.6	75.4	66.5	2.02	0.33	0.70	0.66-0.73
	>128	78.1	62.1	75.7	65.3	2.06	0.35	0.70	0.66-0.73
	>129	78.1	62.1	75.7	65.3	2.06	0.35	0.70	0.66-0.73
	>130	78.1	62.1	75.7	65.3	2.06	0.35	0.70	0.66-0.73
	>135	78.1	62.1	75.7	65.3	2.06	0.35	0.70	0.66-0.73
	>137	76.4	64.3	76.4	64.3	2.14	0.36	0.70	0.66-0.73
	>138	73.9	65.4	76.4	62.5	2.14	0.39	0.69	0.66-0.73
	>140	73.9	65.4	76.4	62.5	2.14	0.39	0.69	0.66-0.73
	>143	73.9	65.4	76.4	62.5	2.14	0.39	0.69	0.66-0.73
	>144	73.9	65.4	76.4	62.5	2.14	0.39	0.69	0.66-0.73
	>145	60.8	75.3	78.9	56.0	2.46	0.51	0.68	0.64-0.71
	>150	60.8	75.3	78.8	55.9	2.46	0.51	0.68	0.64-0.71
	>160	56.4	76.8	78.6	53.9	2.4	0.56	0.66	0.63-0.70
	>170	52.8	82.7	82.2	53.7	3.0	0.57	0.67	0.64-0.71
	>200	17.2	97.7	92.2	43.9	7.83	0.84	0.57	0.55-0.59

Abreviaciones: Sens., Sensibilidad; Espec., Especificidad; LR+, Razón de verosimilitud positiva; LR-, Razón de verosimilitud negativa; VPP, Valor predictivo positivo; VPN, Valor predictivo negativo; AUC-ROC, Área bajo la curva ROC; e IC 95%, Intervalos de confianza a 95%.

Tabla 27. Sensibilidad y especificidad para cada valor de puntaje cercano a sensibilidad de 70% para la comparación sanos vs. retinopatía leve o moderada

Categorías de desenlace	Punto de corte	Sens (%)	Espec (%)	VPP	VPN	LR+	LR-	AUC ROC	IC 95%
Comparación 2: RD leve o moderada	>50	99.0	13.6	46.3	94.9	1.14	0.07	0.56	0.54-0.58
	>100	85.3	47.0	54.9	77.1	1.61	0.31	0.66	0.62-0.70
	>125	69.7	62.1	58.1	73.2	1.84	0.48	0.65	0.61-0.70
	>130	65.8	65.0	58.7	69.4	1.88	0.52	0.65	0.61-0.69
	>140	61.9	67.2	58.6	69.8	1.89	0.56	0.64	0.60-0.68
	>150	61.4	67.2	58.8	70.1	1.87	0.57	0.64	0.60-0.68
	>152	48.2	77.2	58.6	69.8	2.11	0.66	0.62	0.58-0.66
	>155	48.2	77.2	58.6	69.8	2.11	0.66	0.62	0.58-0.66
	>160	42.4	80.1	58.6	69.8	2.13	0.71	0.61	0.57-0.65
	>175	31.2	86.5	58.6	69.8	2.35	0.79	0.58	0.55-0.62
	>200	24.3	92.2	58.6	69.8	3.15	0.81	0.58	0.54-0.61

Abreviaciones: Sens., Sensibilidad; Espec., Especificidad; LR+, Razón de verosimilitud positiva; LR-, Razón de verosimilitud negativa; VPP, Valor predictivo positivo; VPN, Valor predictivo negativo; AUC-ROC, Área bajo la curva ROC; e IC 95%, Intervalos de confianza a 95%.

Tabla 28. Sensibilidad y especificidad para cada valor del puntaje cercano a sensibilidad de 70%

Categorías de desenlace	Punto de corte	Sens (%)	Espec (%)	VPP	VPN	LR+	LR-	AUC ROC	IC 95%
Comparación 3: RD referible	>50	99.0	20.9	35.1	98.0	1.25	0.04	0.60	0.58-0.61
	>100	92.7	45.7	42.4	93.6	1.70	0.15	0.69	0.66-0.72
	>125	90.2	48.0	42.9	92.0	1.73	0.20	0.69	0.66-0.72
	>129	85.4	54.0	44.6	89.6	1.86	0.26	0.69	0.66-0.73
	>130	72.3	65.4	47.5	84.6	2.09	0.42	0.68	0.65-0.72
	>131	70.8	67.5	48.5	84.3	2.1.8	0.43	0.69	0.65-0.72
	>132	70.8	67.5	48.5	84.3	2.1.8	0.43	0.69	0.65-0.72
	>133	67.9	68.3	48.1	83.2	2.14	0.46	0.68	0.64-0.71
	>135	66.5	69.8	48.8	82.8	2.20	0.47	0.68	0.64-0.71
	>140	66.5	70.0	48.9	82.9	2.21	0.47	0.68	0.64-0.72
	>150	66.5	70.0	48.9	82.9	2.21	0.47	0.68	0.64-0.72
	>160	66.5	70.0	48.9	82.9	2.21	0.47	0.68	0.64-0.72
	>165	44.6	87.2	60.1	78.5	3.49	0.63	0.65	0.62-0.69
	>170	39.3	91.8	67.5	77.8	4.8	0.66	0.65	0.62-0.69
	>175	36.8	93.0	69.7	77.4	5.33	0.67	0.64	0.61-0.68
	>200	28.1	94.97	70.7	75.4	5.59	0.75	0.61	0.58-0.64

Abreviaciones: Sens., Sensibilidad; Espec., Especificidad; LR+, Razón de verosimilitud positiva; LR-, Razón de verosimilitud negativa; VPP, Valor predictivo positivo; VPN, Valor predictivo negativo; AUC-ROC, Área bajo la curva ROC; e IC 95%, Intervalos de confianza a 95%.

De las tablas 26-28 se pueden extraer para cada comparación los puntajes más significativos (mostrados en tabla 29) con puntos de corte de interés por contar con una alta sensibilidad y mediana especificidad para detección de cada uno de los respectivos desenlaces.

Tabla 29. Puntajes seleccionados por su alta sensibilidad y mediana especificidad con utilidad para pruebas de tamizaje para todas las comparaciones

Categorías de desenlace	Punto de corte	Sens (%)	Espec (%)	LR+	LR-	AUC-ROC	IC 95%
Comparación 1: Algún grado de RD	>125	80.5	59.9	2.00	0.32	0.70	0.66-0.73
	>127	79.8	60.6	2.02	0.33	0.70	0.66-0.73
	>128	78.1	62.1	2.06	0.35	0.70	0.66-0.73
	>137	76.4	64.3	2.14	0.36	0.70	0.66-0.73
	>138	73.9	65.4	2.14	0.39	0.69	0.66-0.73
Comparación 2: RD leve o moderada	>100	85.3	47.0	1.61	0.31	0.66	0.62-0.70
	>125	69.7	62.1	1.84	0.48	0.65	0.61-0.70
Comparación 3: RD referible	>129	85.4	54.0	1.86	0.26	0.69	0.66-0.73
	>130	72.3	65.4	2.09	0.42	0.68	0.65-0.72
	>132	70.8	67.5	2.1.8	0.43	0.69	0.65-0.72
	>133	67.9	68.3	2.14	0.46	0.68	0.64-0.71

Abreviaciones: Sens., Sensibilidad; Espec., Especificidad; LR+, Razón de verosimilitud positiva; LR-, Razón de verosimilitud negativa; VPP, Valor predictivo positivo; VPN, Valor predictivo negativo; AUC-ROC, Área bajo la curva ROC; e IC 95%, Intervalos de confianza a 95%.

Teniendo los puntos de corte más significativos para el desarrollo del puntaje de riesgo para cada una de las comparaciones y conociendo los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN; el paso siguiente fue evaluar los valores predictivos en escenarios con diferentes prevalencias de RD (Tablas 30, 31 y 32). Esta evaluación tiene su sustento en el hecho de que los valores predictivos varían en cada población en función de los cambios en la prevalencia del desenlace medido. Con este escenario, se calcularon los VPP asumiendo diferentes prevalencias hipotéticas diferentes. Las prevalencias que se utilizaron para este cálculo fueron las que ya han sido descritas previamente en población mexicana.

Las prevalencias de cualquier grado de retinopatía en México se han descrito entre 38.9%⁴ (Población del estado de Chiapas) y 60.1%⁵ (población de Ciudad de México). Para cubrir este rango de prevalencias, se utilizaron en nuestro análisis valores hipotéticos de entre 15% y 65% con intervalos de 5 puntos porcentuales para evaluar como variarían los VPP. Este mismo análisis se hizo para los 3 diferentes desenlaces.

Dado que la sensibilidad y la especificidad no cambiaron al cambiar la prevalencia, estas solo se describieron una vez por cada comparación. En dichas tablas para cada desenlace se colocó como valor “real”, que es aquel que cada desenlace presentó dentro de la muestra de nuestro estudio (ver más abajo).

Tabla 30. Valores predictivos de acuerdo con diferentes prevalencias de retinopatía diabética para distintos puntos de corte seleccionados de la comparación 1

Categorías de desenlace	Punto de corte	Sens (%)	Espec (%)	Prevalencia hipotética (%)	VPP	VPN
Comparación 1: Algún grado de RD	>125	<u>80.5</u>	<u>59.9</u>	15	0.26	0.94
				20	0.33	0.92
				25	0.40	0.90
				30	0.46	0.87
				35	0.52	0.85
				40	0.57	0.82
				45	0.62	0.79
				50	0.66	0.75
				55	0.71	0.71
				60.2 (real)*	0.75	0.67
	>127	<u>79.8</u>	<u>60.6</u>	15	0.26	0.94
				20	0.33	0.92
				25	0.40	0.90
				30	0.46	0.87
				35	0.52	0.84
				40	0.57	0.81
				45	0.62	0.78
				50	0.67	0.75
				55	0.71	0.71
				60.2 (real)*	0.75	0.66
>128	<u>78.1</u>	<u>62.1</u>	15	0.26	0.94	
			20	0.34	0.91	
			25	0.40	0.89	
			30	0.46	0.86	
			35	0.52	0.84	
			40	0.57	0.81	
			45	0.62	0.77	
			50	0.67	0.73	
			55	0.71	0.69	
			60.2 (real)*	0.75	0.65	
>137	<u>76.4</u>	<u>64.3</u>	15	0.27	0.93	
			20	0.34	0.91	
			25	0.41	0.89	
			30	0.47	0.86	
			35	0.53	0.83	
			40	0.58	0.80	
			45	0.63	0.76	
			50	0.68	0.73	
			55	0.72	0.69	
			60.2 (real)*	0.75	0.65	
>138	<u>73.9</u>	<u>65.4</u>	15	0.27	0.93	
			20	0.34	0.91	
			25	0.41	0.88	
			30	0.47	0.85	
			35	0.53	0.82	
			40	0.58	0.79	
			45	0.63	0.75	
			50	0.68	0.71	
			55	0.72	0.67	
			60.2 (real)*	0.76	0.64	

Abreviaciones: Sens., Sensibilidad. Espec., Especificidad, VPP, Valor predictivo positivo. VPN, Valor predictivo negativo.

*Se coloca la leyenda "real" para mostrar la prevalencia de cualquier tipo de retinopatía en la muestra de este estudio.

Tabla 31. Valores predictivos de acuerdo con diferentes prevalencias de retinopatía diabética para la comparación 2

Categorías de desenlace	Punto de corte	Sens (%)	Espec (%)	Prevalencia hipotética (%)	VPP	VPN
Comparación 2: RD leve o moderada	>100	<u>85.3</u>	<u>47.0</u>	15	0.22	0.94
				20	0.28	0.92
				25	0.35	0.90
				30	0.40	0.88
				35	0.46	0.85
				43 (Real) *	0.54	0.81
				45	0.56	0.79
				50	0.61	0.76
				55	0.66	0.72
	>125	<u>69.7</u>	<u>62.1</u>	60	0.70	0.68
				15	0.24	0.92
				20	0.31	0.89
				25	0.38	0.86
				30	0.44	0.82
				35	0.49	0.79
				43 (Real) *	0.58	0.73
				45	0.60	0.71
				50	0.64	0.67
				55	0.69	0.62
60	0.73	0.57				

Abreviaciones: Sens., Sensibilidad. Espec., Especificidad, CorrClas., Correctamente clasificados, LR+, Razón de verosimilitud positiva, LR-, Razón de verosimilitud negativa, VPP, Valor predictivo positivo. VPN, Valor predictivo negativo. AUC-ROC, Área bajo la curva AUC-ROC, IC 95%, Intervalos de confianza a 95%.

*Se coloca la leyenda "real" para mostrar la prevalencia de cualquier tipo de RD leve o moderada en la muestra de este estudio.

Tabla 32. Valores predictivos de acuerdo con diferentes prevalencias de retinopatía diabética para la comparación 3

Categorías de desenlace	Punto de corte	Sens (%)	Espec (%)	Prevalencia hipotética (%)	VPP	VPN
Comparación 3: RD referible	>129	<u>85.4</u>	<u>54.0</u>	15	0.24	0.95
				20	0.31	0.93
				25	0.38	0.91
				30.2 (Real) *	0.44	0.89
				35	0.50	0.87
				40	0.55	0.84
				45	0.60	0.81
				50	0.65	0.78
	>130	<u>72.3</u>	<u>65.4</u>	55	0.69	0.75
				60	0.73	0.71
				15	0.27	0.93
				20	0.34	0.90
				25	0.34	0.90
				30.2 (Real) *	0.47	0.84
				35	0.53	0.81
				40	0.58	0.78
	>132	<u>70.8</u>	<u>67.5</u>	45	0.63	0.74
				50	0.67	0.70
				55	0.71	0.65
				60	0.75	0.61
				15	0.27	0.92
				20	0.35	0.90
				25	0.42	0.87
				30.2 (Real) *	0.48	0.84
>133	<u>67.9</u>	<u>68.3</u>	35	0.54	0.81	
			40	0.59	0.77	
			45	0.64	0.73	
			50	0.68	0.69	
			55	0.72	0.65	
			60	0.76	0.60	
			15	0.27	0.92	
			20	0.34	0.89	
25	0.41	0.86				
30.2 (Real) *	0.48	0.83				
				35	0.53	0.79
				40	0.58	0.76
				45	0.63	0.72
				50	0.68	0.68
				55	0.72	0.63
				60	0.76	0.58

Abreviaciones: Sens., Sensibilidad. Espec., Especificidad, LR+, Razón de verosimilitud positiva, LR-, Razón de verosimilitud negativa, VPP, Valor predictivo positivo. VPN, Valor predictivo negativo. AUC-ROC, Área bajo la curva ROC, IC 95%, Intervalos de confianza a 95% Se coloca la leyenda "real" para mostrar la prevalencia de cualquier tipo de retinopatía referible en la muestra de este estudio.

Con los valores obtenidos de cada regresión logística, se resume como fue la asignación final de puntajes para cada una de las tres comparaciones en la Tabla 33. De estas tres comparaciones tienen particular importancia la comparación 1 para la detección de algún grado de RD y la comparación 3 para la detección de RD referible. Se seleccionó como

método de asignación de puntaje el método de la β máxima para la asignación del riesgo dado que en el estudio de Kulothungan *et al.* (2014) ⁴⁰ mostró tener el coeficiente de regresión más positivo en comparación con otros métodos.

El rango de puntaje para cada comparación fue:

- Comparación 1: mínimo = 0 máximo = 254
Categoría cualquier grado de RD vs sin RD
- Comparación 2: mínimo = 0 máximo = 236
Categoría RD leve o moderada vs sin RD
- Comparación 3: mínimo = 0 máximo = 235
Categoría RD no referible vs RD referible

Tabla 33. Variables y puntaje correspondiente de los elementos incluidos en el puntaje de riesgo

Categorías de desenlace	Variables	Categorías	Puntaje asignado según el estado de la variable basados en la fórmula de β máxima
Comparación 1: Algún grado de retinopatía diabética	Edad >40 años	Si	55
		No	0
	Tiempo de diagnóstico 10 a <15 años	Si	65
		No	0
	Tiempo de diagnóstico >15 años	Si	100
		No	0
	HbA1c >7%	Si	45
		No	0
	MDRD <60 mL/min/1.73m ²	Si	28
		No	0
	Cap. visual con estenopeico >20/40 (LogMAR=0.26)	Si	26
		No	0
Comparación 2: Retinopatía diabética leve o moderada	Edad >40 años	Si	65
		No	0
	Tiempo de diagnóstico 10 a <15 años	Si	68
		No	0
	Tiempo de diagnóstico >15 años	Si	100
		No	0
	HbA1c >7%	Si	52
		No	0
	MDRD<60 mL/min/1.73m ²	Si	11
		No	0
	Cap. visual con estenopeico >20/40 (LogMAR=0.26)	Si	8
		No	0
Comparación 3: Retinopatía diabética referible	Edad >40 años	Si	33
		No	0
	Tiempo de diagnóstico 10 a <15 años	Si	63
		No	0
	Tiempo de diagnóstico >15 años	Si	100
		No	0
	HbA1c >7%	Si	30
		No	0
	MDRD <60 mL/min/1.73m ²	Si	34
		No	0
	Cap. visual con estenopeico >20/40 (LogMAR=0.26)	Si	38
		No	0

Se presentan los datos para la comparación 1 (sanos vs cualquier retinopatía), comparación 2 (sanos vs. Retinopatía leve o moderada), comparación 3 (No referibles vs. Referibles).

DISCUSIÓN

La RD como problema de salud pública que requiere de medidas de gran alcance para la prevención, diagnóstico y tratamiento oportunos. Dentro las medidas disponibles para el diagnóstico temprano están las propuestas que involucran detección con fotografías de fondo de ojo con cámara no midriática y aquellas que usan los puntajes de riesgo. En el caso de los puntajes de riesgo, estos pueden estimar, sin una revisión oftalmológica, el riesgo de un sujeto de tener RD con base en la presencia de parámetros clínicos y metabólicos.

El presente trabajo propone tres puntajes de riesgo de los cuales 2 son de utilidad para el escenario clínico, ya que el otro solo compara una situación hipotética no presente en los escenarios clínicos. Los 3 puntajes de riesgo de este estudio son: 1. Puntaje para discriminar entre sujetos sin RD y con cualquier grado de RD, 2. Puntaje para discriminar entre sujetos sin RD y con RD leve o moderada y 3. Puntaje para discriminar entre sujetos sin RD referible y con RD referible.

De estos tres puntajes, el primero y el tercero son de interés para la clínica y para la salud pública ya que buscan discriminar poblaciones con RD y con RD referible respectivamente. El segundo puntaje tiene importancia con fines de investigación y análisis del comportamiento del puntaje, ya que la detección de los estadios tempranos de RD no requiere tratamiento solo seguimiento anual.

En el caso del puntaje 1, para detectar pacientes con cualquier grado de RD, el propósito es identificar de manera general a pacientes con edema macular o estadios de RD leve, moderado y avanzado. En los pacientes con estadios tempranos, se les deberá de insistir en la importancia de la revisión anual ya que se encuentran en riesgo de progresión a mediano y largo plazo. En el caso de los pacientes con estadios más avanzados se requerirá de manejo más urgente por el oftalmólogo. Este puntaje tendrá una alta sensibilidad para los casos de RD referible que son los casos más avanzados, aunque su especificidad no será tan alta. En el puntaje 2, que tiene importancia metodológica pero no clínica, se detectarán los pacientes que tienen riesgo de pérdida de visión a mediano y largo plazo, ya que busca detectar pacientes con RD leve o moderada. Ese puntaje excluyó para el análisis a los pacientes con estadios de retinopatía severos o mayores. Esta maniobra

estadística nos ayuda para poder valorar como contribuyen los datos al desempeño del puntaje. Con el puntaje 3, se detectarán los pacientes que tienen riesgo de pérdida de visión a corto ya que detecta a los pacientes con RD referible. Entre los pacientes con RD referible con riesgo de pérdida visual se incluyen pacientes con RD de grado severo o mayor, así como pacientes con cualquier grado de edema macular.

Hasta ahora se cuenta con los 3 puntajes de riesgo para RD descritos por Hosseini *et al*, Wang *et al* y Mendoza-Herrera *et al*. El presente trabajo es una alternativa para la detección de diferentes grados de RD. Cada puntaje ofrece ventajas y desventajas, las cuales serán discutidas a continuación.

1. Población

Respecto a la población, el puntaje descrito por Hosseini *et al* fue descrito en población iraní con una muestra de 3734 pacientes, el puntaje descrito por Wang *et al* fue en población china con 2699 pacientes y el puntaje de Mendoza-Herrera *et al* fue en población abierta mexicana de bajos recursos económicos con 1000 adultos. Nuestro puntaje fue en población hospitalaria mexicana de clase media y media baja con una muestra de 685 ojos de 350 pacientes. En términos de aplicabilidad, la utilización de los puntajes de Mendoza y el del presente trabajo serían de mayor utilidad para población mexicana con características similares a las estudiadas. Ambos puntajes muestran un buen desempeño en una población estudiada y se requeriría de su validación en poblaciones distintas a las que le dieron origen. El poder contar con dos puntajes en población mexicana nos permitirá realizar tamizajes más específicos para una vigilancia permanente de esta población y una eventual referencia oportuna de los pacientes que requiere una valoración y tratamiento por el oftalmólogo.

2. Variables evaluadas e incluidas en el puntaje

2.1 Variables según escenario clínico

Sobre las variables incluidas en cada puntaje, se pueden observar dos escenarios dependiendo del tipo de tamizaje que se busque. El primer escenario sería en el que se utilicen variables que no incluyen pruebas de laboratorios clínicos, dentro de esta categoría

se encuentran los puntajes de Wang y de Mendoza *et al.* Un ejemplo de este escenario serían los centros de salud de primer nivel de atención donde los pacientes llegan de primera vez sin ningún estudio paraclínico, este escenario podría reflejar a las zonas rurales con poca accesibilidad.

El segundo escenario es aquel en el que se cuenta con los laboratorios clínicos del paciente y que permite inferir algunos datos sobre el control metabólico. Un ejemplo de este escenario es los centros de primer contacto en el que se ven pacientes subsecuentes que acuden con laboratorios clínicos, otro ejemplo son los centros de segundo y tercer nivel en las clínicas de atención de pacientes con DM, en las cuales se atienden muchos pacientes con DM, pero no se cuenta con un servicio de oftalmología o cuando el volumen de pacientes es demasiado y los servicios de oftalmología se ven saturados. Este segundo escenario podría reflejar más una zona urbana. Dentro de esta categoría se encuentran los puntajes de Hosseini y el del presente trabajo.

2.2 Número de variables incluidas

El número de variables para los puntajes de Hosseini *et al.*, Wang *et al.*, Mendoza *et al.* y el presente trabajo son de 5,7,4 y 5 variables respectivamente. Algunas de estas variables son dicotómicas. Cada una de estas categorías se definió como elemento y el número de elementos de los puntajes ya comentados es de 11, 11, 7, 6 respectivamente. Con esta comparación, es evidente que el número de elementos es mayor en el puntaje de Hosseini *et al.* y el de Wang *et al.* El puntaje de Mendoza *et al.* es el que tiene un menor número de variables totales (4) con 7 elementos totales; sin embargo, el presente trabajo es el que tiene menos elementos totales (6) con 5 variables.

2.3 Variables incluidas en los diferentes puntajes

2.3.1 Duración de la DM. Una variable con mucho peso, de fácil accesibilidad y exportable en todos los escenarios es la duración de la DM. Esto concuerda con el hecho de que esté presente en todos los puntajes. La duración de la DM en todos los puntajes obtuvo los coeficiente β más altos, en particular en las categorías de mayor duración de diagnóstico que estuvieron definidos alrededor de 10-15 años según los diferentes autores. La duración

del diagnóstico debido a su alto valor de predicción deberá de ser incluido en los puntajes de riesgo que se desarrollen en el futuro.

2.3.2 Edad al diagnóstico. La variable edad es utilizada por todos los puntajes excepto el de Mendoza *et al.* En todos estos puntajes que utilizan edad, el tener edad más avanzada se asocia a un puntaje más alto y por lo tanto a un mayor riesgo de presentar RD. La asociación encontrada en este estudio y en los otros puntajes encuentra el coeficiente β estadísticamente significativa después de haber ajustado por el tiempo de evolución de la diabetes.

2.3.3 Glucosa capilar. La glucosa capilar o venosa solo es utilizada por el puntaje de Mendoza *et al.* El utilizar la glucosa capilar como un parámetro dentro de una prueba de tamizaje tiene algunas ventajas y desventajas. Una de las principales ventajas es que es una prueba de fácil aplicación y de bajo costo que es reproducible prácticamente en cualquier escenario clínico. Es un parámetro objetivo y cuantificable que arroja un valor cuantitativo continuo. Las desventajas es que es un parámetro susceptible de amplia variación, ya que circunstancias como las horas de ayuno y las condiciones ambientales influyen en el resultado de la prueba. Además, los datos obtenidos de la glucosa capilar no muestran el control metabólico de un periodo específico (como es el caso de la HbA1c). En el presente trabajo dadas estas desventajas, no se consideró la glucosa capilar como un valor que debiera de ser incluido en el puntaje de riesgo, ya que nuestra población es una población hospitalaria que tenía acceso a la medición del control glucémico a través de a HbA1c. Sin embargo; en escenarios rurales y de población abierta como el de Méndez *et al.*, la glucosa capilar puede ser de mucha utilidad, a pesar de la imprecisión que tiene para la medición del control glucémico. Este último dato lo confirma la encuesta ENSANUT 2016 la cual describió que solo el 15.2% de los pacientes con DM encuestados se habían realizado alguna toma de HbA1c en el último año.

2.3.4 Hemoglobina glucosilada. La HbA1c es utilizada por Hosseini *et al* y en el puntaje de este trabajo. Asumiendo que los diferentes puntajes que se crean deben de ser utilizados en poblaciones similares a las que le dieron origen, entonces poblaciones en las cuales sea posible acceder a valores de HbA1c serán las más idóneas para aplicar el puntaje. En un escenario hospitalario o en una clínica donde a los pacientes se les cite con laboratorios clínicos, estos puntajes serán recomendados.

2.3.5 Tasa de Filtración Glomerular estimada por MDRD. La TFG-MDRD como marcador de enfermedad renal es un parámetro de relativa fácil obtención y que arroja un valor cuantitativo continuo. La nefropatía ha sido previamente relacionada con RD⁴⁶ y el incluir el TFG-MDRD como marcador de enfermedad renal es una manera de obtener una mayor precisión en esta asociación. Esta variable tiene la ventaja de poder calcularse únicamente con datos de antropometría (sexo, raza y edad) y creatinina sérica. En los escenarios en los que el valor de creatinina sérica no sea fácil de conseguir, este parámetro pudiera ser una limitante para el tamizaje con nuestro puntaje de riesgo.

2.3.6 Capacidad visual. La capacidad visual es un parámetro no utilizado por otros puntajes para el tamizaje de RD. La capacidad visual definida como la visión que se obtiene al medir la visión con el agujero estenopeico (el cual corrige para los errores de refracción más comunes), es un parámetro que deberá ser incluido en una patología de naturaleza oftalmológica. La inclusión de esta variable tiene la ventaja de ser muy representativa del daño oftalmológico en la región foveal (parte central de la mácula y responsable de la visión fina), ya que con daño foveal la capacidad visual comienza a disminuir. Esto es útil ya que detecta de manera rápida a los casos graves que han pasado de tener una enfermedad subclínica visualmente hablando a una enfermedad con afectación funcional por daño foveal. Otra ventaja es que el parámetro de capacidad visual al ser un parámetro cuantitativo continuo es susceptible a cambiar su umbral a partir del cual se tome como positivo. En el presente trabajo se tomó como umbral el valor de 20/40 (equivalente en LogMAR=0.26) ya que este umbral permite detectar casos de pérdida de visión en un estadio lo suficientemente temprano que permite que un adecuado tratamiento mantenga una capacidad visual funcional para las actividades de la vida diaria, un ejemplo de esto es la actividad de conducir un automóvil, el umbral de 20/40 (LogMAR=0.26) es la visión solicitada por algunas autoridades para poder emitir una licencia de manejo ⁴⁷⁻⁴⁹. Adicionalmente, los costos asociados a la toma de capacidad visual son reducidos en comparación con otros métodos diagnósticos, la capacitación para la toma de capacidad visual es un entrenamiento que puede realizarse de manera rápida y eficiente.

Con los resultados de este trabajo se propone a la capacidad visual como un parámetro que podría ser utilizado para futuros puntajes de riesgo de RD. Entre las ventajas de incluir a la capacidad visual están el ser una prueba rápida, no invasiva, con valores que pueden

ser cuantitativos o cualitativos y que requiere de poca inversión para su realización. Con estas ventajas la capacidad visual se convierte en un parámetro reproducible y exportable a las clínicas donde se atienden los pacientes con DM.

2.3.7 IMC. El IMC solo se utilizó por el puntaje de Hosseini *et al* y Wang *et al*, el IMC se asocia al síndrome metabólico y tiene la ventaja de requerir únicamente de mediciones antropométricas para su cálculo. En el presente trabajo, el IMC no tuvo una asociación significativa en el modelo multivariado por lo que no fue tomado en cuenta para la generación del puntaje.

2.3.8 Obesidad. La obesidad central solo es utilizada por Wang *et al*. La obesidad tiene una implicación similar al del IMC en el cual tiene la ventaja de ser una variable obtenida solo mediante antropometría que es de fácil obtención y que puede ser exportable a cualquier escenario. Sin embargo; la RM=1.013 que obtiene esta variable en el puntaje de Wang *et al* es el valor de más bajo de todas las variables incluidas en su modelo multivariado. Por esta razón el papel de la obesidad central probablemente es de baja magnitud en comparación con otras variables.

2.3.9 Sexo. El sexo solo se utilizó por Hosseini *et al*, variable que se ha mostrado una asociación significativa para RD dependiendo de la población estudiada. En el presente trabajo, el sexo no obtuvo una asociación significativa en el modelo multivariado por lo que no fue tomado en cuenta para la generación del puntaje. En el trabajo de Hosseini *et al*. el sexo obtuvo un OR de 1.24, el cual fue dentro de su puntaje la variable de menor valor de predicción. Con estos datos podemos asumir que la variable sexo si bien podrá jugar un papel en la predicción de la RD, dicho papel probablemente es de baja magnitud ya que no hay una plausibilidad biológica clara para la asociación de RD y el sexo.

2.3.10 Hipertensión arterial. La hipertensión arterial que ha sido demostrada como un factor de riesgo para la RD ⁵⁰ es usada por los puntajes de Wang *et al*. y Mendoza *et al*. Este último toma como criterio el tener una toma aislada de presión arterial sistólica de 140mmHg para dar el puntaje de esa variable como positiva. Este tipo de medición logra dar una idea de cómo se comporta la presión de manera actual, pero no puede representar como ha estado el control en el pasado. En nuestro estudio la presión arterial sistólica no logró significancia estadística en el modelo ajustado. Por su parte, Wang *et al* utiliza el reactivo

por autorreporte de “antecedente de haber utilizado tratamiento antihipertensivo”. Esta variable se considera de manera dicotómica y se asume que el hecho de haber utilizado un tratamiento antihipertensivo es equivalente a tener hipertensión.

2.3.11 Actividad física. La actividad física es usada por Wang *et al* y Mendoza *et al*. En el puntaje de Wang *et al* se definió como actividad física a la realización de 30 o más minutos en actividad física moderada o vigorosa al menos 3 días a la semana. Previamente se ha descrito que el tiempo requerido de actividad moderada a vigorosa para una mejoría en el control metabólico es de 150 minutos y no de 90 como lo define Wang *et al*/ por lo que, si bien existió una asociación significativa como para incluirlo en el puntaje, la plausibilidad biológica y la magnitud de la asociación encontrada (RM=1.027), lo que la hace una variable de poca contribución en el modelo. Una desventaja de este tipo de variables es que requieren de explicar al sujeto tamizado una serie de conceptos como actividad física vigorosa, y confiar en el autorreporte de los pacientes sobre el tiempo e intensidad de la actividad, lo cual afecta la precisión de la variable.

Por su parte Mendoza *et al* incluye en su puntaje la pregunta “¿Usted usa la actividad física para el control de su azúcar en la sangre?”. La definición de “actividad física” en esta pregunta no queda bien establecida en el artículo de Mendoza *et al*/ y el autor comenta que, aunque la pregunta no determina si una persona está implementando realmente actividad física como una modificación al estilo de vida, la pregunta refleja de manera indirecta que el paciente está consciente y que tiene el conocimiento para prácticas de autocuidado.

2.3.12 Control de la dieta. El control de la dieta solo es utilizado por Wang *et al*. y fue definida como “deliberadamente comer menos después de haber sido diagnosticado con DM tipo 2 con respecto a antes de haber sido diagnosticado, en particular grasas, carne, comida frita, postres y frutas con alto contenido de azúcar”. Dicha definición es poco específica, ya que no define porciones o calorías, que es el método más objetivo para cuantificar la ingesta de energía, por lo que la variable es poco precisa y está a expensas de la subjetividad del autorreporte. Adicionalmente no especifica el periodo del tiempo en el que dicho cambio se ha llevado a cabo, de tal manera que un cambio reciente pudiera salir con puntaje positivo y este no ser representativo de años pasados de descontrol. También es cierto que esta definición no transmite el mensaje de que una alimentación saludable y equilibrada es la

correcta, sino sugiere la restricción de ciertos grupos de alimentos como un beneficio, lo cual no es la recomendación actual sugerida por Asociación Americana de diabetes.

2.4 Asignación de puntajes a las variables según diferentes fórmulas

En la creación de un puntaje de riesgo, un paso importante es la asignación de un valor de “puntos” a cada una de las variables y existen diferentes métodos de asignación para dicho puntaje. El trabajo de Wang *et al* utilizó la técnica de multiplicar el coeficiente por 10 y redondearlo al entero más cercano. El artículo de Hosseini *et al* por su parte asignó valores fijos dependiendo del valor del β que obtuvo cada variable, en su estudio el valor más bajo fue de 5 puntos y correspondía a las variables con una $\beta < 0.25$; el valor más alto era de 50 puntos y correspondía a variables con valores de $\beta = 1.75-2.00$.

La asignación de un puntaje, una vez que se ha asignado el coeficiente β a partir de la regresión logística, puede ser por varios métodos matemáticos⁴⁰. El artículo de Vaitheeswaran *et al*. compara cinco diferentes métodos de asignación del puntaje. Los métodos son: 1) Basado en multiplicar el coeficiente β por 10, 2) Basado en la β mínima dentro de los diferentes puntajes como parámetro de referencia, 3) Basado en la media de las dos β 's más pequeñas dentro de los diferentes puntajes como parámetro de referencia, 4) Basado en la β máxima dentro de los diferentes puntajes como parámetro de referencia, 5) Basado en el valor del estadístico de Wald dentro de los diferentes puntajes como parámetro de referencia. En este artículo los autores comentan que el método 4 y 5 son los mejores para condiciones como RD. En nuestro estudio se utilizó el método 4 (β máxima) para la asignación del puntaje por ser el recomendado para puntajes de RD.

3. Sensibilidad y especificidad de los diferentes puntajes para desenlaces específicos

Los parámetros de sensibilidad y especificidad son de suma importancia para un puntaje de riesgo y dado que se pretende que esta sea un puntaje para tamizaje, se necesitan valores altos de sensibilidad a expensas de valores discretamente más bajos de especificidad, lo que dependerá del punto de corte del puntaje seleccionado. El puntaje de Wang *et al* definió como punto de corte 20 obteniendo valores de sensibilidad de 73% y especificidad 52% para cualquier grado de RD. El puntaje de Mendoza *et al* describió una sensibilidad de 83% y especificidad de 62% para cualquier grado de RD. El puntaje de

Hosseini encontró con un puntaje ≥ 52.5 dio una sensibilidad y especificidad de 60% y 69% respectivamente, para cualquier grado de RD.

En nuestro estudio tomó en cuenta no solo uno sino dos desenlaces. **El primer desenlace fue el de “cualquier grado de RD” (similar a los demás puntajes ya publicados) para el cual un punto de corte adecuado fue >125 puntos, y se obtuvo una sensibilidad de 80% y especificidad de 59.9%. Para el segundo desenlace, “RD referible”, con un puntaje de >129 se obtiene una sensibilidad de 85% y especificidad de 54%.** Dentro de los diferentes umbrales para el punto de corte de ambos desenlaces se escogió el que fuera discretamente más bajo pero que mantuviera los valores más altos de sensibilidad sin sacrificar la especificidad. Este segundo desenlace es el que tiene mayor importancia en el escenario clínico en el cual se desea detectar los estadios con mayor riesgo de pérdida de visión a corto plazo.

4. Tipos de desenlaces en los puntajes descritos

Respecto a los diferentes desenlaces, los tres puntajes descritos (*Wang et al*, *Mendoza et al* y *Hosseini et al*) han utilizado como desenlace “cualquier grado de RD”. Este desenlace tiene la ventaja de detectar los estadios leves de RD y de edema macular; sin embargo, la desventaja es estarían estos casos estarían diluyendo la atención que deben tener los casos más severos y que tienen prioridad para su detección, referencia y tratamiento.

El objetivo principal de un programa de tamizaje de RD es disminuir la carga de pacientes referidos a un servicio de oftalmología, discriminando por severidad de la RD. Por lo anterior, se decidió utilizar el desenlace de RD referible (con riesgo de baja visión) definido como pacientes con RD severa o mayor o cualquier grado de edema macular, quienes requieren ser atendidos de manera más expedita para tener un mejor pronóstico visual. De hecho, el estadio severo es para algunas clasificaciones como la escocesa, el primer estadio en el cual se requiere de una referencia para ser evaluado por el oftalmólogo. Por lo anterior, consideramos que es necesario tener dos puntajes para RD disponibles que surgen como producto del presente estudio. Uno que sea para tamizar para cualquier grado de RD y otro que sea para RD referible. Una ventaja es que para los dos diferentes desenlaces utilizamos las mismas variables y solamente cambia el umbral del puntaje, lo que facilita su uso.

5. Disminución de la carga de referencias de acuerdo con el puntaje utilizado

Con el puntaje de riesgo para “cualquier grado de RD” derivado de este estudio, de las 683 observaciones (ojos), se hubiera referido al oftalmólogo a 440 (64.4%) observaciones, con una sensibilidad de 80.5%. En este escenario hipotético en donde cada ojo fuera un sujeto revisado, se hubiera disminuido aproximadamente un 35.5% la carga de pacientes referidos al centro de oftalmología. Solo 80 observaciones (19.4% de los que presentaban algún grado de RD) fueron clasificados como falsos negativos.

Con el puntaje de riesgo para “RD referible”, de las 683 observaciones analizadas, se hubieran referido a un total de 395 (57%), con una sensibilidad de 85.4%. En este escenario hipotético en donde cada ojo fuera un sujeto revisado, se hubiera disminuido aproximadamente un 42.7% la carga de pacientes referidos a un centro de oftalmología. Solo 30 observaciones (14.5% de los que presentaban RD referible) fueron clasificados como falsos negativos.

6. Recomendaciones finales

Con base en los resultados del presente estudio, se proponen las siguientes recomendaciones:

- 1) Realizar un tamizaje para RD en todos los pacientes con DM para disminuir el impacto negativo que tiene esta enfermedad en la calidad de vida de las personas, en los servicios de salud y en los casos de atención relacionados con el manejo de esta patología.
- 2) El uso de puntaje de riesgo propuestos en este estudio permitirá discriminar entre los casos leves y moderados de casos severos que requieren una referencia con el oftalmólogo.
- 3) Se deberá de realizar una validación del puntaje de riesgo propuesto en una población diferente a la estudiada, para determinar su validez externa.
- 4) La utilización de este puntaje de riesgo en escenarios hospitalarios podría favorecer la detección de pacientes con riesgo de RD de una manera sencilla, accesible y de bajo costo.
- 5) Promover el uso del puntaje descrito en este estudio, así como los otros puntajes que ya existen para RD, permitirá la detección, referencia y tratamiento oportunos de un mayor número de pacientes con RD y evitará casos de discapacidad visual y ceguera.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se desarrollaron dos puntajes de riesgo que se pueden utilizar en el tamizaje de RD y RD referible. Las condiciones en las que este puntaje puede ser utilizado son idealmente en aquellas de un escenario clínico u hospitalario donde se tenga acceso a estudios de laboratorio y toma de agudeza visual. Los diferentes puntajes de riesgo previamente descritos son herramientas que se pueden utilizar para detectar pacientes de alto riesgo de RD, de manera particular aquella que amenaza la visión. La ventaja de estos puntajes de riesgo es que no requieren de equipo oftalmológico complejo (cámara de fondo o lámpara de hendidura) para predecir un riesgo de RD.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones inherentes al diseño del estudio incluyen las siguientes:

- Se trata de una población atendida en un hospital de tercer nivel que no es extrapolable a los servicios de primer nivel o a la población general. Sin embargo; representa a los pacientes que acuden a una clínica de control de DM de un hospital de especialidades.
- No se trata de un estudio basado en casos incidentes de RD, por lo que el riesgo podría estar sobrestimado.
- El análisis se hizo tomando en cuenta cada ojo como una observación, lo cual podría haber sobreestimado algunos riesgos por la posible falta de independencia de las observaciones. Una opción para solucionar ese posible sesgo sería aumentar el tamaño de la muestra y tomar en cuenta solamente el ojo más afectado.
- No se incluyeron variables de importancia como:
 1. Historia familiar
 2. Actividad física
 3. Uso o no de insulina
 4. Características y marcadores genéticos

Estas variables si bien son relevantes, el propósito del puntaje en este estudio era que incluyera variables asequibles en escenarios clínicos habituales para el manejo de pacientes con diabetes.

ASPECTOS ÉTICOS

Dado que se trata de un estudio basado en la revisión de expedientes clínicos se considera una investigación sin riesgo (Artículo 17. Ley General de Salud) y no se requiere de consentimiento informado (Artículo 23, Ley General de Salud). Se guardará la confidencialidad de la información y los datos personales de los pacientes. La base de datos será anónima y solo será accesible al personal directamente relacionado con el protocolo.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

No existen riesgos de bioseguridad asociados a este protocolo.

REFERENCIAS

1. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2017;5(9):e888-e897. doi:10.1016/S2214-109X(17)30293-0
2. Hernández Ávila M, Rivera Dommarco J, Shamah Levy LT, et al. Encuesta Nacional de salud y Nutrición de medio camino 2016 ENSANUT Informe final de resultados. 2016;2016(ENSANUT):1-154.
3. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-564. doi:10.2337/dc11-1909
4. Polack S, Yorston D, Lopez-Ramos A, et al. Rapid Assessment of Avoidable Blindness and diabetic retinopathy in Chiapas, Mexico. *Ophthalmology*. 2012;119(5):1033-1040. doi:10.1016/j.ophtha.2011.11.002
5. Lima-Gómez V, Blanco-Hernández DMR, Muñoz-Ibarra P, Hernández-Rojas ML. Severity distribution of diabetic macular edema at the time of diagnosis. *Cirugía y Cir*. 79(6):491-497. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169365>.
6. Das T. Blindness and Visual Impairment Profile and Rapid Assessment of Avoidable Blindness in South East Asia: Analysis of New Data. 2017 APAO Holmes Lecture. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2018;7(4). doi:10.22608/APO.2017425
7. Ophthalmologists RC of. The Royal College of Ophthalmologists Diabetic Retinopathy Guidelines. 2013;2012(July).
8. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1375-1394. doi:10.1016/j.ophtha.2015.03.024
9. Raman R, Pal SS, Adams JSK, Rani PK, Vaitheeswaran K, Sharma T. Prevalence and risk factors for cataract in diabetes: Sankara nethralaya diabetic retinopathy epidemiology and molecular genetics study, report no. 17. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(12):6253-6261. doi:10.1167/iovs.10-5414
10. Squirrell D, Bholra R, Bush J, Winder S, Talbot JF. A prospective, case controlled study of the natural history of diabetic retinopathy and maculopathy after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(5):565-571. doi:10.1136/bjo.86.5.565
11. NIELSEN NV. the Prevalence of Glaucoma and Ocular Hypertension in Type 1 and 2 Diabetes Mellitus. *Acta Ophthalmol*. 2009;61(4):662-672. doi:10.1111/j.1755-3768.1983.tb04357.x
12. Al-Shamsi HN, Dueker DK, Nowilaty SR, Al-Shahwan SA. Neovascular glaucoma at king khaled eye specialist hospital - etiologic considerations. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009;16(1):15-19. doi:10.4103/0974-9233.48860
13. De los Ángeles Rodríguez Bolaños R, Shigematsu LMR, Ruíz JAJ, Márquez SAJ, Ávila MH. Costos directos de atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México: análisis de microcosteo. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2010;28(6):412-420. doi:10.1590/s1020-49892010001200002
14. Arredondo A, Zúñiga A. Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle-income countries: The Mexican case. *Diabetes Care*. 2004;27(1):104-109. doi:10.2337/diacare.27.1.104

15. Pezzullo L, Cheung S, Tay-Teo K, Stevens B. El costo económico y carga de las enfermedades oculares y de la ceguera evitable en México. *Rev Mex Oftalmol.* 2014;88(88(Supl 1)):2-30.
16. Funsalud. *Carga Económica de La Diabetes Mellitus En México*, 2013.; 2015.
17. Phillips M, Río O de, Quiroz H. Oportunidades de reducir los costos del tratamiento de la retinopatía diabética en México Opportunities for cost reduction in diabetic retinopathy treatment in Mexico. *Bol Of Sanit Panam.* 1994;117(1):22-32.
18. Abramoff MD, Suttrop-schulten MSA. Web-Based Screening for Diabetic Retinopathy in a Primary Care Population: The EyeCheck Project. 2005;11(6):668-675.
19. Massin P, Chabouis A, Erginay A, et al. OPHDIAT: A telemedical network screening system for diabetic retinopathy in the Ile-de-France. *Diabetes Metab.* 2008;34(3):227-234. doi:10.1016/j.diabet.2007.12.006
20. Mash B, Powell D, du Plessis F, van Vuuren U, Michalowska M, Levitt NS. Screening for diabetic retinopathy in primary care with a mobile fundal camera--evaluation of a South African pilot project. *S Afr Med J.* 2007;97(12):1284-1288. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18264611>.
21. Levy J, Lifshitz T, Goldfarb D, Knyazer B, Belfair N. Screening for diabetic retinopathy with a mobile non-mydriatic digital fundus camera in Southern Israel. *Isr Med Assoc J.* 2011;13(3):137-140.
22. Magaña JJ, Gómez R, Maldonado-Rodríguez M, et al. Origin of the Spinocerebellar Ataxia Type 7 Gene Mutation in Mexican Population. *Cerebellum.* 2013:5-8. doi:10.1007/s12311-013-0505-8
23. IMSS. *Diagnóstico y Tratamiento de Retinopatía Diabética. Guía de Práctica Clínica.* México; 2015.
24. Cohen S, Lacey L, Johnson M. *Interim Quality Assurance Standards Interim Quality Standards and Performance Objectives for Diabetic Eye Screening Programmes Pending a Full Standards Review About the NHS Diabetic Eye Screening Programme.*; 2015. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/54458/5/Interim_QA_Standards_v1_11_final_issue.pdf.
25. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(1):122-135. doi:10.1016/S0002-9394(03)00219-8
26. Rivera De La Parra D. Implementing Telemedicine in a Developing Country - American Academy of Ophthalmology. Young ophthalmologist AAO communication website. https://www.aao.org/young-ophthalmologists/yo-info/article/implementing-telemedicine-in-a-developing-country#disqus_thread. Published 2019. Accessed January 8, 2020.
27. Cavallerano J, Lawrence MG, Zimmer-Galler I, et al. Telehealth practice recommendations for diabetic retinopathy. *Telemed J E Health.* 2004;10(4):469-482. doi:10.1089/tmj.2004.10.469
28. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep.* 2012;12(4):346-354. doi:10.1007/s11892-012-0283-6
29. Aiello LP, Cahill MT, Wong JS. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(5):760-776.

30. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Jama*. 2015;336(47)(20):1. doi:10.1001/jama.2015.15217
31. Liew G, Gillies M, Wang JJ, Firth J. Correspondence Fenofibrate and diabetic retinopathy. 2007;721-722.
32. Keech A, Mitchell P, Summanen P, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9600):1687-1697. doi:10.1016/S0140-6736(07)61607-9
33. Guyton DL, West CE, Miller JM, Wisnicki HJ. *Ophthalmic Optics and Clinical Refraction*. 1st ed. Baltimore, MD; 1999.
34. Sperduto R. Prevalence of refractive error in the United States, 1999 – 2004. *Arch Ophthalmol*. 2009;126(8):1111-1119. doi:10.1001/archophth.126.8.1111. Prevalence
35. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*. 1998;105(6):998-1003. doi:10.1016/S0161-6420(98)96025-0
36. Hosseini SM, Maracy MR, Amini M, Baradaran HR. A risk score development for diabetic retinopathy screening in Isfahan-Iran. *J Res Med Sci*. 2009;14(2):105-110.
37. Wang J, Chen H, Zhang H, et al. The performance of a diabetic retinopathy risk score for screening for diabetic retinopathy in Chinese overweight/obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Med*. 2014;46(6):417-423. doi:10.3109/07853890.2013.878977
38. Mendoza-herrera K, Quezada AD, Pedroza-tobías A, Hernandez-Alcaraz C, Fromow-Guerra J, Barquera S. A Diabetic Retinopathy Screening Tool for low income adults in Mexico. *Prev Chronic Dis Public Heal Res Pract policy*. 2017;14:1-14. doi:https://doi.org/10.5888/pcd14.170157.
39. Scanlon PH, Foy C, Chen FK. Visual acuity measurement and ocular co-morbidity in diabetic retinopathy screening. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(6):775-778. doi:10.1136/bjo.2007.128561
40. Vaitheeswaran K, Ramakrishnan R, Subbiah M, Rajiv R. Risk Score Estimation of Diabetic Retinopathy: Statistical Alternatives using Multiple Logistic Regression. *J Biom Biostat*. 2014;05(05):211. http://dx.doi.org/10.472/2155-6180.1000211.
41. González-Villalpando C, González-Villalpando ME, Martínez DR, Stern MP. Incidence and progression of diabetic retinopathy in low income population of Mexico City. *Rev Investig Clin*. 1999.
42. Jiménez-corona A, Aguilar-salinas C a. Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control. *Salud Publica Mex*. 2013;55(1):137-143.
43. Hajian-Tilaki K. Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. *J Biomed Inform*. 2014. doi:10.1016/j.jbi.2014.02.013
44. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: Comparison of seven methods. *Stat Med*. 1998. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19980430)17:8<857::AID-SIM777>3.0.CO;2-E
45. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical methods for rates and proportions. John Wiley & Sons. *New York*. 1981.
46. Edwards MS, Wilson DB, Craven TE, et al. Associations between retinal microvascular abnormalities and declining renal function in the elderly population: The cardiovascular health study. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(2):214-224.

doi:10.1053/j.ajkd.2005.05.005

47. Kotecha A, Spratt A, Viswanathan A. Visual function and fitness to drive. *Br Med Bull.* 2008;87(1):163-174. doi:10.1093/bmb/ldn028
48. Latham K, Katsou MF, Rae S. Advising patients on visual fitness to drive: implications of revised DVLA regulations. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:545-548. doi:http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306173
49. Garberg G, Lövestam-Adrian M, Nasic S, Boström KB. The prognosis of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes since 1996-1998: the Skaraborg Diabetes Register. *Int Ophthalmol.* 2015;35(4):503-511. doi:10.1007/s10792-014-9976-y
50. Varma R, Macias GL, Torres M, Klein R, Peña FY, Azen SP. Biologic Risk Factors Associated with Diabetic Retinopathy. The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology.* 2007;114(7):1332-1340. doi:10.1016/j.opthta.2006.10.023