



Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabética

Sofia de la Riva fernández

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

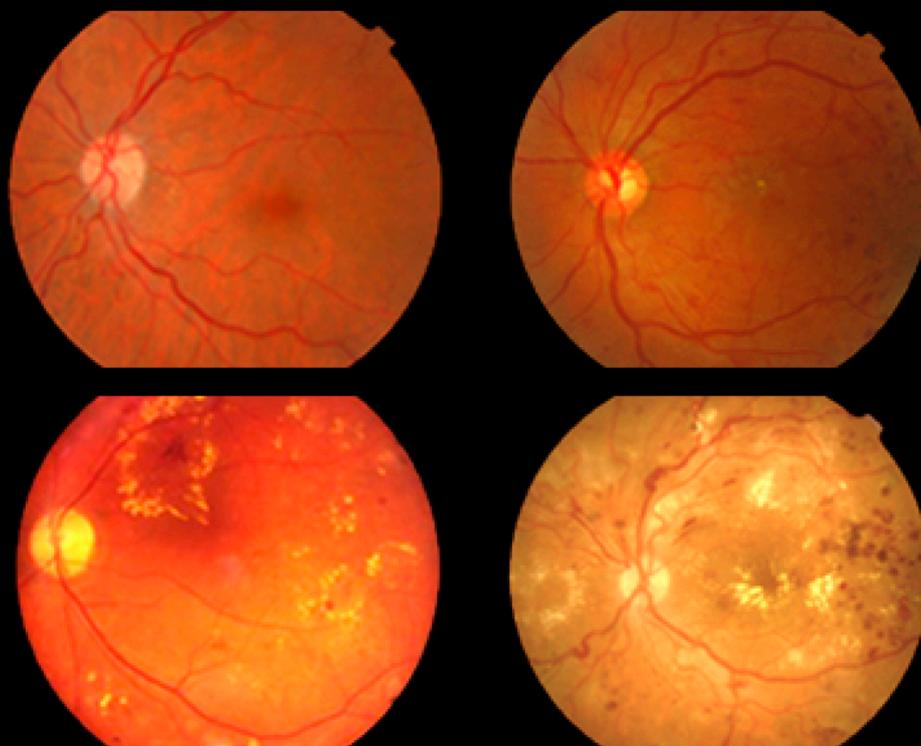
WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabética

SOFÍA DE LA RIVA FERNÁNDEZ



**TESIS DOCTORAL
2017**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabética

Sofia de la Riva fernández

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabètica

Sofia de la Riva fernández

SOFÍA DE LA RIVA FERNÁNDEZ

**“Estudio del cribado y desarrollo de
un sistema de ayuda a las
decisiones clínicas en la retinopatía
diabética”**

TESIS DOCTORAL

**Dirigida por el Dr. Pere Romero Aroca y el
Dr. Antonio Moreno Ribas**

Departamento de Medicina y Cirugía



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

**REUS
2017**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabètica

Sofia de la Riva fernández



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI

Departamento de Medicina y Cirugía

C/ Sant Llorenç, 21

43203- Reus

(Tarragona)

HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado “Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabética” que presenta Sofía de la Riva Fernández para la obtención del título de doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina y Cirugía de esta universidad.

Reus, 10 de Abril de 2017

Los directores de la tesis doctoral

Dr Pere Romero Aroca

Dr Antonio Moreno Ribas

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabética

Sofia de la Riva fernández

A mis padres

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabética

Sofia de la Riva fernández

A lo largo de estos años he tenido el honor de poder contar con un grupo de compañeros y amigos en el que cada integrante se ha convertido en la pieza del engranaje perfecto para que este trabajo saliera adelante. Mi más sincero agradecimiento por la dedicación, inspiración y generosidad transmitida en cada una de vuestras aportaciones. A todos ellos quisiera agradecer encarecidamente su apoyo:

En primer lugar, al creador principal de este proyecto, mi tutor de tesis, el Dr. Romero. Gracias por brindarme la oportunidad de poder formar parte de este trabajo y desarrollar con él mi doctorado, no dejar que me rindiese nunca, hacerme sentir parte de tu familia oftalmológica desde el primer día que aterricé en tu servicio, tu insistencia, las llamadas junto con Imma y “Gauss” en las guardias, tu tenacidad y esfuerzo; por ello y por mil motivos más, gracias.

Agradecer a mi co-director de tesis, el Dr. Toni Moreno; por la profesionalidad y perfección en cada una de tus sugerencias. Todo un placer el poder contar con tu trabajo en este proyecto y el de los demás integrantes del equipo: Aïda Valls, Silvia Sanromà y el Dr Domènec Puig, entre otros. Han sido numerosas las reuniones en que oftalmólogos e ingenieros hablaban en el mismo idioma.

Gracias al Dr. Ramón Sagarra, durante el primer año de recogida de datos en el Cap Sant Pere, hacías que un trabajo tan monótono se volviera más ameno con tu presencia.

Dar las gracias a todo el equipo de oftalmología del Hospital Sant Joan de Reus: Mònica, siempre transmitiendo buen humor a los que te rodean; Matías, por acompañarme en mi primer contacto con la oftalmología y hacerlo de esa forma tan tuya: vitalidad, locura y energía en un mismo acto; Ester, por tu disposición continua a transmitir tus conocimientos y experiencias; Isabel, por tu labor, no existe forma de poder recompensarte por todo lo que me has aportado; Mercè, gracias por tu preocupación constante, siempre presente, en cada mensaje, en cada llamada... siempre serás mi “supertutora”; Nuria, por aportar paz y amor a todo lo que te propones; Àngel, por tu serenidad y optimismo; y a ti Marc, por esos meses en los que cada día eran risas y confidencias, quedando tu consulta impregnada de una fragancia de humor difícil de olvidar.

Gracias a todos los resis que me han acompañado en esta aventura, y con especial mención, a aquellos que me han ayudado con el trabajo esclavo de recoger datos cuando el tiempo jugaba en mi contra. Habéis sido los mejores compañeros que podía tener: Cristina, Raquel, Raúl; muchas gracias, continuaremos creciendo juntos.

A Maria, por pasar a formar parte de mi familia reusenca, y por tanto cariño.

A todo el equipo de oftalmología del Hospital Sant Antoni Abad, en especial a Olga y Antonia, por todo su apoyo.

Agradecer a mis amigos de siempre: Edu, Vero, Lara, Noelia, Iván...; a los del sur: Jessy, Pili, Miriam...a mi primo Cayetano, gracias por tus aportaciones gráficas y ser un ejemplo de constancia.

Agradecer a mi "hermana" Miriam, por regalarme tu fiel amistad durante los años que vivimos juntas y hacer que siga presente en la distancia.

Agradecer a mis amigos de la Universidad: Ana, Jara, Lili, Evia, Olga, Pepe...

Gracias a Miguelón, por alegrar mis días con tus ocurrencias, a Héctor, Cris, Joan, Jessy, Paca, Manuel, gracias a todos.

A toda mi familia por su apoyo incondicional; agradecer especialmente a mi abuela Salomé, mis tías Montse y Mina, mis primas Montse y Sonia, y a mis tíos Gabriel y Rosa. Y a los que no son de la familia, pero como si lo fueran: Araceli, Manolo, Rocío, Marisa, Pedro, Marina...por estar siempre ahí.

A mi madre, un gran ejemplo de fuerza, entereza y valor. Gracias por dedicarme tu vida y quererme tanto, y hacer hasta lo imposible para conseguir mi felicidad. Te adoro.

Gracias a Manu; mi compañero de vida, por contagiarme ante cualquier situación de tu positivismo, humor, y esa forma tan tuya de vivir. Espero que sean muchos más los años disfrutando de tu amor.

Y por último; dedicar este trabajo a la persona más importante, a la más influyente en mi ser, aquella con la que compartí mi infancia y los mejores años, cuando éramos tres; tiempos felices que han dejado una huella infranqueable que me acompañará el resto de mi vida.

Nos hizo falta más tiempo papi, más tiempo para dar más amor y seguir regalándome el lujo de poder compartir mi vida contigo.

Este trabajo va especialmente dedicado a ti.

Esta tesis se presenta como compendio de tres publicaciones:

Publicaciones médicas

- **Publicación 1**

Changes observed in diabetic retinopathy: eight-year follow-up of a Spanish population.

Pedro Romero-Aroca, Sofía De La Riva-Fernández, Aida Valls-Mateu, Ramon Sagarra-Alamo, Antonio Moreno-Ribas, Nuria Soler.

Artículo publicado en British Journal of Ophthalmol;100:1366–1371.

doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307689.

Índice de impacto (SCI/SSCI): JCR 3.036

Cuartil i área (SCI/SSCI): JCR Quartil 1 Ophthalmology

- **Publicación 2**

Cost of diabetic retinopathy and macular oedema in a population. An eight year follow up.

Pedro Romero-Aroca, Sofía De La Riva-Fernández, Aida Valls-Mateu, Ramon Sagarra-Alamo, Antonio Moreno-Ribas, Nuria Soler, Domenec Puig.

Artículo publicado en BMC Ophthalmology 16:136, DOI: 10.1186/s12886-016-0318-x.

Índice de impacto (SCI/SSCI): JCR 1.238

Cuartil i área (SCI/SSCI): JCR Quartil 2 ophthalmology

Publicaciones informáticas

- **Publicación 3**

S.Sanromà, A.Moreno, A.Valls, P.Romero, S.de la Riva, R.Sagarra.

Assessment of diabetic retinopathy risk with random forests.

Actas del 24 th European Symposium on Artificial Neural Networks,

Computational Intelligence and Machine Learning (ESANN 2016), pp. 313-318.

Brujas, Bélgica, abril de 2016. ISBN 978-287587026-1.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabética

Sofia de la Riva fernández

ADO: Antidiabéticos orales

AGF: Angiografía fluoresceínica

AV: Agudeza visual

AVAC: Años ganados ajustados por calidad de vida

AVC: Accidente vascular cerebral

BMC: Biomicroscopía indirecta

CDDS: Clinical decision support system

CNM: Cámara no midriática

DM: Diabetes mellitus

EM: Edema macular

EMD: Edema macular diabético

HBA1c: Hemoglobina glicosilada

HTA: Hipertensión arterial

IMC: Índice de masa corporal

MAFC: Médicos de atención familiar y comunitaria

OCT: Tomografía de coherencia óptica

OMS: Organización mundial de la salud

QALY: Años ganados ajustados por calidad de vida

RD: Retinopatía diabética

RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa

RDP: Retinopatía diabética proliferativa

SNC: Sistema nacional de salud

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabética

Sofia de la Riva fernández

Agradecimientos.....	IX
Listado de publicaciones.....	XI
Abreviaturas.....	XIII
Índice.....	XV
Resumen de la tesis.....	1
Introducción.....	5
1. La Diabetes mellitus.....	6
1.1 Definición de diabetes mellitus.....	6
1.2 Clasificación.....	6
1.3 Impacto global.....	7
1.4 Repercusión clínica de la diabetes mellitus.....	8
2. La Retina.....	9
2.1 Aspectos generales.....	9
2.2 La mácula.....	10
2.3 Evaluación anatómica de la mácula.....	11
3. La Retinopatía diabética.....	15
3.1 Epidemiología.....	15
3.2 Factores de riesgo.....	16
3.3 Clasificación de la retinopatía diabética.....	18
3.4 Manejo de la retinopatía diabética.....	19
3.5 Edema macular diabético.....	23
3.5.1 Clasificación del edema macular diabético.....	24
3.6 Costes de la retinopatía diabética.....	27
3.7 Cribado de pacientes con retinopatía diabética.....	28
3.8 ¿Es coste efectivo nuestro sistema de cribado de la retinopatía diabética?.....	30
4. Diseño de un sistema de inteligencia artificial.....	31
Hipótesis de trabajo.....	33
Objetivos.....	37

Métodos.....	39
1. Diseño de un software para el cribado de la RD: abordaje clínico.....	40
1.1 Introducción.....	40
1.2 Diseño.....	40
1.3 Ámbito de estudio.....	41
1.4 Periodo de estudio.....	42
1.5 Criterios de inclusión y exclusión.....	42
1.6 Consentimiento informado.....	43
1.7 Financiamiento del estudio.....	43
1.8 Reclutamiento y seguimiento de los pacientes.....	43
1.9 Tamaño muestra.....	43
1.10 Base de datos.....	44
1.11 Análisis estadístico.....	45
2. Diseño de un software para el cribado de la RD: abordaje informático....	47
2.1 Creación software inteligencia artificial.....	47
2.2 Desarrollo de Retiprogram.....	48
Publicaciones.....	51
Publicación 1.....	53
Publicación 2.....	65
Publicación 3.....	77
Discusión.....	91
Conclusiones.....	103
Bibliografía.....	107
Comunicaciones y premios.....	115
Anexo I.....	121
Anexo II.....	125
Anexo III.....	129

RESUMEN DE LA TESIS

RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL

La retinopatía diabética (RD) es una de las complicaciones más comunes asociadas a la diabetes mellitus (DM). Su adecuado control requiere la implementación de programas de cribado.

En este trabajo se presenta un estudio prospectivo de un total de 15.396 pacientes caucásicos con DM, que representan el 86,53% del total de pacientes con DM en nuestras áreas básicas de salud, con un período de seguimiento de 8 años (2007-2014). Todos los pacientes fueron examinados con una media de $3,18 \pm 1,11$ visitas a lo largo del estudio.

En nuestros resultados se observa un aumento en la incidencia de RD y edema macular diabético (EMD), especialmente en los pacientes jóvenes entre 31 y 70 años, relacionado con un mal control metabólico. Además de un aumento de costes en la RD a raíz de la introducción de los nuevos tratamientos con anti-VEGF para el EMD.

La periodicidad de los controles de cribado recomendados es de 1 año para pacientes con DM2, y a los 5 años del diagnóstico en pacientes con DM1, según las recomendaciones de diferentes sociedades científicas. Sin embargo, con la periodicidad recomendada solo se criban un 30% de pacientes al año.

En nuestros resultados, la detección de la retinopatía diabética cada 2,5 años es coste-efectiva, pero debe ajustarse a los factores de riesgo de cada paciente.

Por ello, hemos diseñado un soporte de ayuda a la toma de decisiones clínicas que pueda determinar con una sensibilidad y especificidad del 80%, la probabilidad de desarrollar retinopatía diabética en cada paciente.

El uso de este modelo informático pretende ayudar a los médicos a determinar la mejor periodicidad del cribado para cada persona, de manera que se proporcione una atención adecuada y se empleen los recursos humanos, materiales y económicos de una manera más eficiente.

RESUM DE LA TESI DOCTORAL

La retinopatia diabètica (RD) és una de les complicacions més comunes associades a la diabetis mellitus (DM). El seu adequat control requereix la implementació de programes de cribratge.

En aquest treball es presenta un estudi prospectiu d'un total de 15.396 pacients caucàsics amb DM, que representen el 86,53% del total de pacients amb DM en les nostres àrees bàsiques de salut, amb un període de seguiment de 8 anys (2007- 2014). Tots els pacients van ser examinats amb una mitjana de $3,18 \pm 1,11$ visites al llarg de l'estudi.

En els nostres resultats s'observa un augment en la incidència de la RD i edema macular diabètic (EMD), especialment en els pacients joves entre 31 i 70 anys, relacionat amb un mal control metabòlic. A més d'un augment de costos en la RD arran de la introducció dels nous tractaments amb anti-VEGF per l'EMD.

La periodicitat dels controls de cribratge recomanats és d'un any per a pacients amb DM2, i als 5 anys del diagnòstic en pacients amb DM1, segons les recomanacions de diferents societats científiques. No obstant això, amb la periodicitat recomanada només es criben un 30% de pacients a l'any.

En els nostres resultats, la detecció de la retinopatia diabètica cada 2,5 anys és cost-efectiva, però s'ha d'ajustar als factors de risc de cada pacient.

Per això, hem dissenyat un suport d'ajuda a la presa de decisions clíniques que pugui determinar amb una sensibilitat i especificitat del 80%, la probabilitat de desenvolupar retinopatia diabètica en cada pacient.

L'ús d'aquest model informàtic pretén ajudar els metges a determinar la millor periodicitat de cribratge per a cada persona, de manera que es proporcioni una atenció adequada i s'emprin els recursos humans, materials i econòmics d'una manera més eficient.

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

Diabetic retinopathy (DR) is one of the most usual morbidities associated to diabetes mellitus (DM). Its appropriate control requires the implementation of expensive screening programs.

This paper reports a prospective population-based study of a total of 15.396 Caucasian patients with DM, who represent 86.53% of the total patients with DM in our health care areas, were studied over an 8-year follow-up period (2007-2014). All patients were screened with a mean follow-up of 3.18 ± 1.11 times for each patient over the 8 years.

An increase in the incidence of DR and diabetic macular oedema (DMO) was observed, especially in the younger patients aged between 31 and 70 years. This is linked to bad metabolic control of DM. Our results suggest a greater number of ocular complications in the near future, if these current findings are not addressed.

Furthermore, our results reveal an increased costs in DR since the new treatments with anti-VEGF for DMO.

The periodicity of screening controls recommended in patients with DM is 1 year in DM2, and after five years of diagnosis in DM1 patients, according to the recommendations of different scientific societies. However, with the recommended periodicity, only a screening rate estimated at 30% per year.

Screening for diabetic retinopathy every 2.5 years is cost-effective in our results, but should be adjusted to a patient's personal risk factors.

Thus, we have build a classifier which may determine, with sensitivity and especificity levels over 80%, whether a diabetic person is likely to develop retinopathy. The use of this model in a decision support tool may help doctors to determine the best screening periodicity for each person, so that an appropriate care is provided and human, material and economic resources are more efficiently employed.

INTRODUCCIÓN

1. LA DIABETES MELLITUS

1.1 Definición de diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una patología común que forma parte de un grupo de trastornos metabólicos que comparten el fenotipo de la hiperglucemia.

Para que la glicemia se mantenga constante a lo largo del día, el páncreas tiene que sintetizar insulina en una cantidad adecuada y las células del organismo deben responder a su acción almacenando la glucosa del plasma para su posterior utilización.

De acuerdo con la causa de la DM, los factores que contribuyen a la hiperglucemia pueden ser: la deficiencia de la secreción de insulina, la disminución de la utilización de glucosa o el aumento de la producción de ésta.

El trastorno de la regulación metabólica que acompaña a la DM provoca alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos, suponiendo una pesada carga para el paciente afecto de la enfermedad, además de ser una enfermedad con una importante repercusión económica para el sistema sanitario.

1.2 Clasificación

La DM se clasifica en base al proceso patógeno que culmina en hiperglucemia. Las dos categorías amplias de la DM se designan tipo 1 y tipo 2:

- La diabetes tipo 1 es resultado de la deficiencia completa o casi total de insulina. Principalmente se manifiesta en pacientes jóvenes, y es necesaria la administración exógena de insulina para el control de la enfermedad.
- La diabetes tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por grados variables de resistencia a la insulina, menor secreción de dicha hormona y una mayor producción de glucosa.

Diversos defectos genéticos y metabólicos en la acción, secreción o ambas funciones de la insulina, causan el fenotipo común de hiperglucemia. Básicamente se produce porque las células de nuestro organismo se vuelven resistentes a la acción de la insulina, apareciendo mayoritariamente a partir de la tercera década de la vida.

Para el control de la glicemia se requiere seguir una dieta equilibrada y puede ser necesario el uso de fármacos hipoglicemiantes y/o insulina.

1.3 Impacto global

La DM es una enfermedad crónica de alta prevalencia a nivel mundial. Globalmente, alrededor de 422 millones de personas la padecían en 2014 en comparación a 108 millones de personas en el año 1980.

La prevalencia global estandarizada por edad prácticamente duplica sus valores en la población adulta, aumentando del 4,7% al 8,5% según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1). Se cree que este incremento se debe al crecimiento de la población, al envejecimiento, la obesidad y estilo de vida sedentaria.

Según datos de la organización, en el año 2012 1.5 millones de muertes fueron causadas por la DM, siendo el 43% de las mismas causada en pacientes con edades menores de 70 años.

Según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030 (2).

Dado el impacto de la DM en las sociedades actuales, puede considerarse como una pandemia del siglo XXI. Las autoridades sanitarias han ido desarrollando programas de salud para disminuir su impacto en la sociedad.

1.4 Repercusión clínica de la DM

La DM puede afectar la función de cualquier órgano del cuerpo humano, con especial predilección por el cerebro, corazón, extremidades inferiores, riñón, sistema nervioso y ojos.

La DM altera la estructura de los vasos sanguíneos afectándose la circulación de diversos tejidos del organismo. Se lesionan tanto los vasos de gran diámetro (la denominada macroangiopatía diabética), como los de pequeño diámetro (microangiopatía diabética).

En la macroangiopatía diabética se produce una reducción de la luz de los vasos, aportando una disminución del aporte sanguíneo a los diferentes órganos, siendo el corazón, extremidades inferiores y cerebro, los órganos que se afectan mayoritariamente por este mecanismo.

Como consecuencia de este fenómeno, los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de presentar cardiopatía isquémica, accidentes vasculares cerebrales (AVC) o isquemia de extremidades en comparación con la población sana.

En la microangiopatía diabética se acaba produciendo una disregulación de la microcirculación de los tejidos diana del organismo, determinando la aparición de áreas isquémicas que comportarán la disfunción de estos órganos.

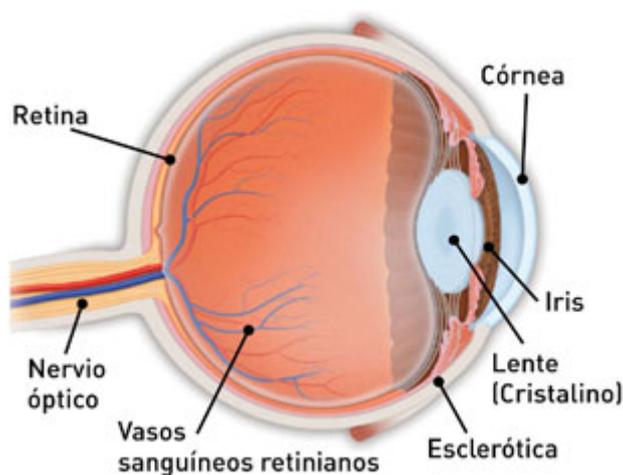
De manera característica el ojo, el sistema nervioso periférico y el riñón, son los órganos más afectados por este mecanismo.

La adecuada valoración del riesgo cardiovascular, con la consiguiente actuación integrada sobre todos los factores de riesgo, y no solo sobre la hiperglucemia, constituye una estrategia prioritaria para disminuir la morbimortalidad de los pacientes con DM 2.

2. LA RETINA

2.1 Aspectos generales

La retina es un tejido neural con una estructura compleja, multiestratificado y compuesto por diferentes tipos de células. Se dispone a modo de capa y se localiza en la parte más interna del segmento posterior del ojo, de forma que está en contacto directo con el humor vítreo ([Figura 1](#)).



Esquema de la American Academy Ophthalmology

[Figura 1](#). Estructuras anatómicas del ojo

Topográficamente la retina se divide en tres zonas: la mácula, que es la zona visualizada en una retinografía, la retina ecuatorial, y la retina periférica, que es la retina comprendida entre el ecuador y la ora serrata, coincidiendo con la finalización de la retina a nivel inferior.

2.2 La mácula

La mácula es la parte de la retina delimitada verticalmente por las dos arcadas vasculares temporales y se localiza a nivel temporal en relación al nervio óptico (Figura 2). Esta zona también recibe el nombre de polo posterior de la retina, y es la zona responsable de percibir la máxima agudeza visual y los colores.

La mácula es el área de la retina que plantea más interés a la hora de estudiarla, ya que además de su importancia funcional, es donde se concentra la mayoría de patología médica y quirúrgica de la retina.

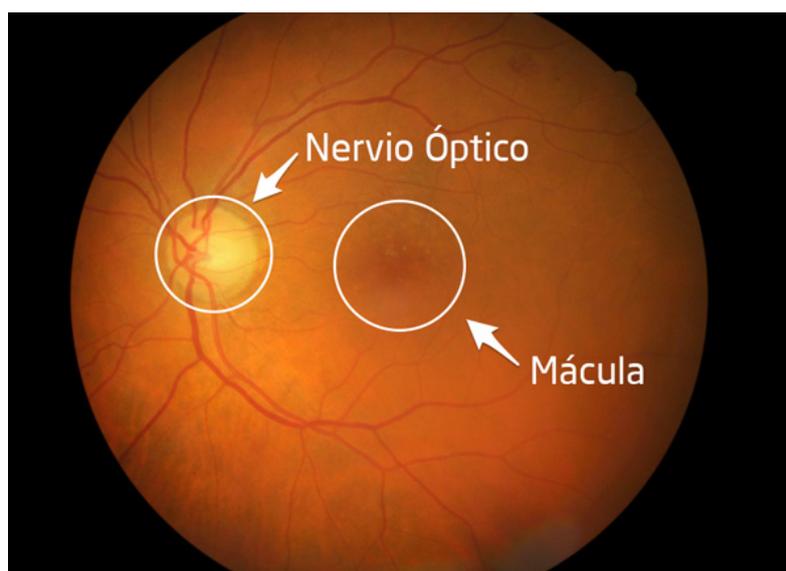


Figura 2. Localización de la mácula y el nervio óptico

2.3 Evaluación anatómica de la mácula

Debido a la importancia funcional de la mácula, la mayoría de pruebas complementarias realizadas en la retina se centran en su estudio.

En la valoración inicial macular de los pacientes diabéticos se utilizan métodos cuantitativos que también son de cribaje, como la biomicroscopía indirecta (BMC) y la retinografía del polo posterior del ojo.

Si se sospecha la presencia de edema macular diabético (EMD), es necesario realizar un estudio más exhaustivo, siendo útil la realización de una angiografía fluoresceínica (AGF) y una tomografía de coherencia óptica (OCT).

- **Biomicroscopía del polo posterior:**

La biomicroscopía de polo posterior consiste en la observación detallada de la mácula habiendo dilatado previamente la pupila del paciente. Se puede utilizar una lente de contacto sobre la superficie corneal (previa instilación de anestésico tópico) o bien una lente de no contacto. Permite la observación directa de microaneurismas, exudados lipídicos o quistes foveolares, todos ellos signos indirectos de edema macular.

La BMC tiene el inconveniente de ser una prueba subjetiva y, por tanto, poco apta para la comparación interindividual.

- **Retinografía:**

Consiste en realizar una fotografía del polo posterior del ojo. De la misma manera que en el estudio biomicroscópico, podemos observar signos indicativos de edema macular como son la presencia de hemorragias, microaneurismas o exudados lipídicos ([Figura 3](#)).

Tiene la ventaja de poder modificar digitalmente la imagen, y no precisa una colaboración importante por parte del paciente.

Su principal inconveniente radica en que no permite la observación directa del edema macular por ser una técnica bidimensional. Es la utilizada como método de cribado en la población diabética para detectar la RD de manera precoz.



Figura 3. Retinografía del polo posterior. Se observa la presencia de exudados duros en mácula, exudados algodonosos y hemorragias en arcada temporal inferior. Todos ellos son signos indicativos de edema macular y de RD severa.

- **Angiografía fluoresceínica:**

La angiografía fluoresceínica (AGF) es una prueba dinámica que permite evaluar el estado de la circulación coroidea y de la retina, proporcionando mucha información del estado macular.

Se introduce fluoresceína a través de una vena periférica, y al cabo de unos segundos el colorante se distribuye por la doble circulación coroidea y retiniana.

Permite observar retrasos de entrada de la circulación ocular, sospechando isquemia carotídea. A nivel macular, el colorante realza la presencia de microaneurismas, permitiendo identificar aquellos que exudan plasma. En tiempos tardíos, permite diagnosticar la existencia de edema macular a través de la difusión de colorante por la superficie foveal (**Figura 4**).

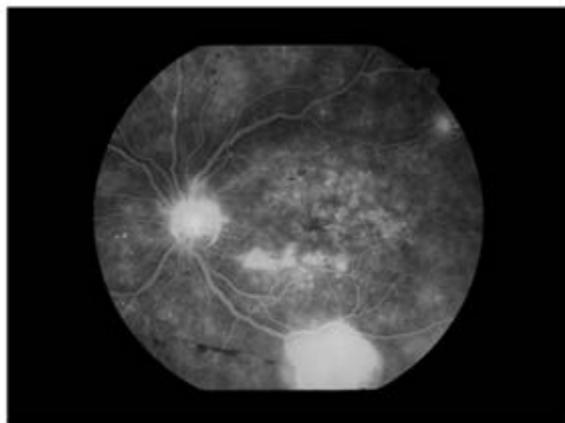


Figura 4 Angiografía fluoresceínica

- **La tomografía de coherencia óptica :**

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de diagnóstico por la imagen que permite la observación de imágenes transversales de las diferentes capas de la retina en alta resolución (alrededor de 5-10 micras).

El funcionamiento es similar al de un ecógrafo, pero utilizando luz de infrarrojos en vez de ultrasonidos. De esta manera, se consigue una mayor definición de las imágenes obtenidas. Las imágenes se pueden representar en 2D o en 3D.

La OCT es una prueba no invasiva que no precisa contacto sobre la superficie ocular. Es la técnica más sensible actualmente para detectar la presencia de edema macular (Figura 5).

La buena sensibilidad y especificidad de la OCT, junto con su facilidad de realización, la han convertido en la mejor herramienta para el estudio anatómico y para el seguimiento del paciente diabético con edema macular.

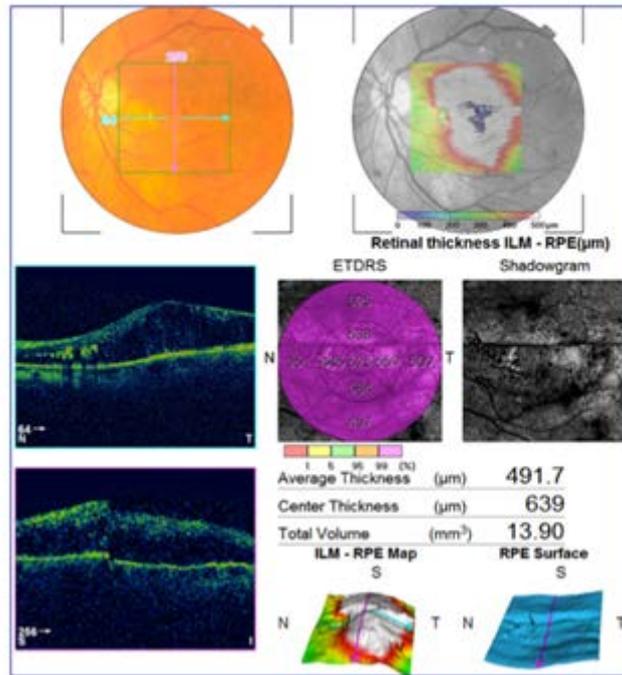


Figura 5 Paciente con EMD en la OCT

3. LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

3.1 Epidemiología.

La Retinopatía Diabética (RD) es una complicación importante tanto para la DM tipo 1 como para la DM tipo 2. Aproximadamente el 25% de personas afectas de DM tienen algún grado de RD.

Es la segunda causa de ceguera en España en términos globales y la primera en edad laboral activa.

La incidencia aumenta con la duración de la enfermedad de forma que a los 20 años de evolución más del 90% presentarán algún grado de RD (3).

Generalmente afecta a ambos ojos, y ocurre cuando los pequeños vasos sanguíneos que irrigan la retina son dañados a causa de la DM.

La incidencia anual de retinopatía diabética en nuestro país oscila alrededor del 7-9% anual, y la del edema macular diabético alrededor del 2%.

La prevalencia de RD en nuestro país es del 25% aproximadamente (Figura 6).

	BMJ 2016 15.396	MATDIABETES 2.748	RedGDPS 107.723	RedGDPS 28644	Yau et al Meta-análisis Realizado en 9.666 pacientes con DM Tipo 2	UK estudios (2015, Lee y cols.)	USA estudios (2015, Lee y cols.)
	Incidencia	Incidencia	Prevalencia año 2014	Prevalencia año 2014	Prevalencia	Incidencia	Incidencia
Edad	64,74±12,39	67,50±10,6	64,74±12,39	66,9±11	50,8 a 67,1		
Duración DM	8,37±6,92	7,6±7,2	7,8±5,8	7,01±5,15	7,9		
HbA1c	7,38±1,5%	7±1,2%	7,2±1,3%	7,28±1,58%	8,0%		
RD a los 4 años	10,9%	8,07%				26,0%	22,5-34%
RD a los 8 años	24,05%					38,1-41% a los 6 años 66% a los 10 años	72,3% a los 14 años
Prevalencia	26,11%		12,2%*	11,6%	25,16%		

Figura 6. Datos de incidencia y prevalencia de RD según estudios

La retinopatía diabética es la primera causa de ceguera y baja visión en adultos jóvenes; a partir de los 70, la primera causa es la degeneración macular asociada a la edad.

3.2 Factores de riesgo.

A continuación, se detallan los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de RD en los pacientes diabéticos (Figura 7).

Factor de riesgo	Potencia de la asociación	Nivel de evidencia
Sexo		Ninguna relación
Edad		Ninguna relación
Etnia		Nivel 2 Afroamericanos mayor riesgo.
Embarazo		Evidente en el caso de RD. No hay estudios sobre el EMD.
Duración de la diabetes mellitus	OR (95% IC) = 8,92 (4,31-26,77) si la DM > 15 años	Nivel 1 Importante, demostrado por los estudios publicados
Niveles de HbA1c	OR (95 % IC) = 3.121 (1.823–10.332) si HbA1c > 7.0 %	Nivel 1 Importante, demostrado por los estudios publicados
Tratamiento con insulina	HR (95 % IC) = 2.17 (1.68–2.81)	Nivel 1 Además, se relaciona con antidiabéticos orales tipo glitazona.
Hipertensión arterial	HR (95 % IC) = 1.17 (1.10–1.25) por cada 1 % de aumento	Nivel 2 Importante, demostrado por los estudios publicados.
Nefropatía	OR, 95% IC= 6.774 (3.442–18.236)	Nivel 1. Importante, demostrado por los estudios publicados.
Niveles de lípidos	OR (95 % IC) = 4.125 (1.125–15.857) if Colesterol total/HDL ratio es > 3.5 in hombres y > 3.0 en mujeres	Nivel 2 Parcialmente confirmado. Faltan más estudios.
Severidad de la retinopatía diabética		Nivel 1. Importante, demostrado por los estudios publicados.
Cirugía del segmento anterior, efecto de la cirugía de catarata		Se relaciona solo en caso de cirugía traumática del segmento anterior. No demostrado en cirugía no traumática.

Figura 7. Factores de riesgo de RD

- **Tiempo de evolución:**

Cuando el tiempo de evolución de la diabetes es inferior a cinco años, la prevalencia se sitúa entre el 15 y el 31,5%. Entre 6 y 10 años de tiempo de evolución, la prevalencia es del 39-43% y; con más de 15 años, las cifras superan el 70%.

Por tanto, a mayor tiempo de evolución, mayor prevalencia de RD.

- **Niveles de HbA1c, hiperlipidemia y presión arterial:**

Yau y colaboradores, publicaron un estudio en el que a través de un metanálisis dieron a conocer la prevalencia no solo de la RD sino también de los estadios tratables de la misma, además de poner de manifiesto la prevalencia de distintos factores de riesgo (4).

Confirman la importancia de tres factores principales para la RD como son el tiempo de evolución (5, 6, 7), el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c)(7-11) y los niveles de presión arterial (12). Con respecto a la hiperlipidemia establecen que los niveles elevados de colesterol total se asocian a una mayor prevalencia de edema macular diabético (13).

- **Tipo de diabetes mellitus y tratamiento:**

La prevalencia de RD es 2-3 veces mayor en pacientes con DM tipo 1, aunque al ser más prevalente la diabetes tipo 2, la retinopatía asociada a DM tipo 2 es mucho más frecuente (14-15).

En un estudio realizado a 500 pacientes diabéticos procedentes de cuatro centros de salud de Pamplona se encontró una prevalencia global de retinopatía diabética de 25,8%, siendo del 66,7% en pacientes diabéticos tipo 1 y del 23,5% en los diabéticos tipo 2. Los pacientes tratados con insulina también presentaban una mayor tasa de retinopatía diabética que los pacientes que no requerían de tratamiento insulínico (55,6% y 18,5% respectivamente) (14). En cuanto a la prevalencia de ceguera según tipo de RD, se vio que la prevalencia de ceguera era mayor en la diabetes tipo 1 (3.6% de ciegos legales al inicio) que en la diabetes tipo 2 (1.6%) según el estudio epidemiológico de Wisconsin (WESDR)(7). Estas cifras aumentan con el tiempo de evolución de la enfermedad.

- **Nefropatía:**

La DM afecta a la microvasculatura renal, siendo la principal causa de insuficiencia renal. El paciente no presenta síntomas hasta etapas avanzadas de daño renal, por lo que deben hacerse controles rutinarios de función renal a los pacientes diabéticos con el fin de detectar cualquier afectación en etapas incipientes.

Debido a la afectación de pequeño vaso por la DM, los riñones excretan proteínas en orina, con lo que la medida de albúmina en orina (microalbuminuria) es uno de los factores a tener en cuenta para medir el daño renal. También es importante la medición de creatinina en sangre, parámetro sensible de función de filtrado glomerular.

El factor de riesgo más importante de desarrollo de RD es el tiempo de evolución de la diabetes, seguido de los niveles elevados de HbA1c.

El control estricto de la glicemia desde el inicio de la diabetes retrasa la aparición de la retinopatía diabética. Además, otros factores a tener en cuenta son la función renal, hipertensión arterial y el nivel de lípidos.

3.3 Clasificación de la retinopatía diabética.

La clasificación propuesta por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)(17) está considerada como referente a seguir en los ensayos clínicos. Sin embargo, no se utiliza habitualmente en la práctica clínica debido a su complejidad, dado que existen demasiados niveles o estadios.

En un intento de conseguir un medio de comunicación para todos, un grupo de expertos (Global Diabetic Retinopathy Project Group -GDRPG-) propuso en el año 2002 una nueva clasificación para la RD (Figura 8) de más fácil manejo. Se trata de la Escala Internacional de Severidad de la Retinopatía, y es la que este grupo considera que debería de utilizarse en la práctica clínica.

Sin RD aparente	Sin alteraciones diabéticas en FO. Ausencia de microaneurismas (μ A).
RD no Proliferativa (RDNP) Leve	Solo μ A. (Figura 5)
RDNP Moderada	μ A asociado a menos de 20 hemorragias (H) intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes (C), exudados duros (ED), "exudados" algodonosos (EA), arrosariamiento venoso en 1 solo C. (Figura 6).
RDNP Severa	μ A junto a uno de los siguientes hallazgos <ul style="list-style-type: none"> - Hemorragias intrarretinianas severas (>20) en cada uno de los 4 C - Arrosariamiento venoso en ≥ 2 C - Anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) en ≥ 1 C. (Figura 8) Y no signos de retinopatía diabética proliferante
RDP	Neovasos (NV) y/o Hemorragia prerretiniana o Hemovítreo. (Figura 9).

Figura 8. Clasificación RD según GDRPG

Esta nueva clasificación está basada en los resultados del ETDRS y por lo tanto se apoya en la evidencia científica, no pretendiendo desplazar a la clasificación original sino proporcionar una base de manejo sencilla y adecuada a la práctica clínica.

3.4 Manejo de la retinopatía diabética.

Un buen manejo de la RD implica, en primer lugar, la identificación de aquellos pacientes con riesgo de padecer pérdida visual por la diabetes antes de que ocurra un daño irreversible. Se sabe que el tratamiento con láser realizado de forma oportuna, además de otros tratamientos disponibles según la evolución y estadio de la enfermedad, puede prevenir la disminución visual derivada de la RD. Por ello, todos los pacientes diabéticos deberían ser explorados bajo midriasis por un oftalmólogo de forma periódica.

El uso de cámaras no midriáticas (CNM) (Figura 9) y la telemedicina ha demostrado ser útil para este fin (sensibilidad >80% y especificidad >90%), ya que permite a los oftalmólogos concentrar los recursos disponibles en el manejo de pacientes con patología tratable en vez de invertirlo en realizar labores de cribado para detectar la enfermedad.

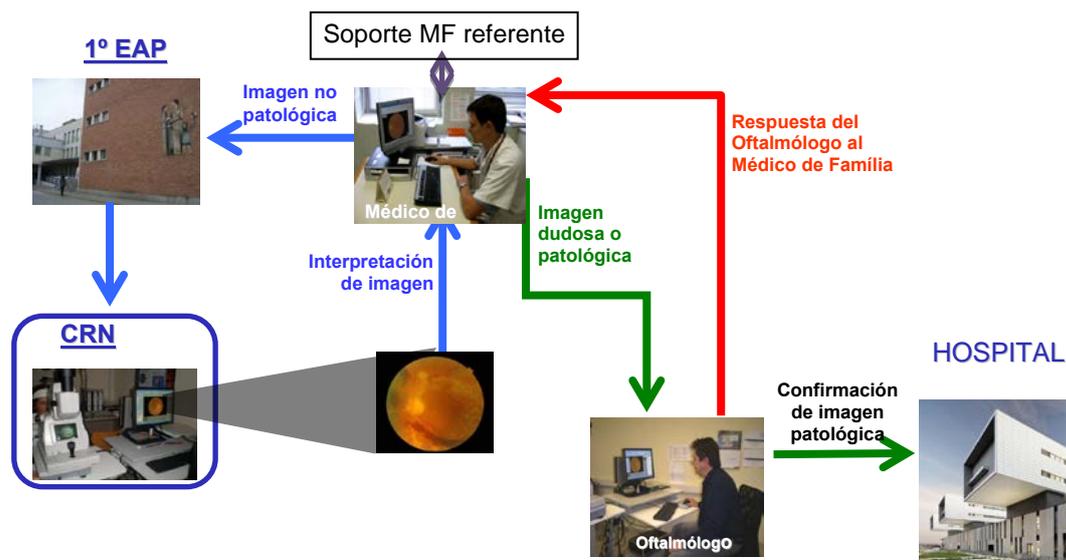


Figura 9. Uso de CNM en el Hospital Universitario Sant Joan de Reus

Si se sigue este método con CNM, la primera retinografía debería hacerse a los 5 años del diagnóstico en los diabéticos tipo 1, y en el momento del mismo, en los diabéticos tipo 2.

Posteriormente, el cribado se realizará cada 2-3 años en pacientes diabéticos con menos de 10 años de evolución, bien controlados y sin RD aparente. Será anual para pacientes sin signos de RD pero con más de 10 años de evolución de su DM, con factores de riesgo asociados (mal control metabólico) y para aquellos con retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) leve (Figura 10).



Figura 10. RDNP leve

Los pacientes con RDNP moderada (Figura 11) deben ser derivados al oftalmólogo de forma preferente.

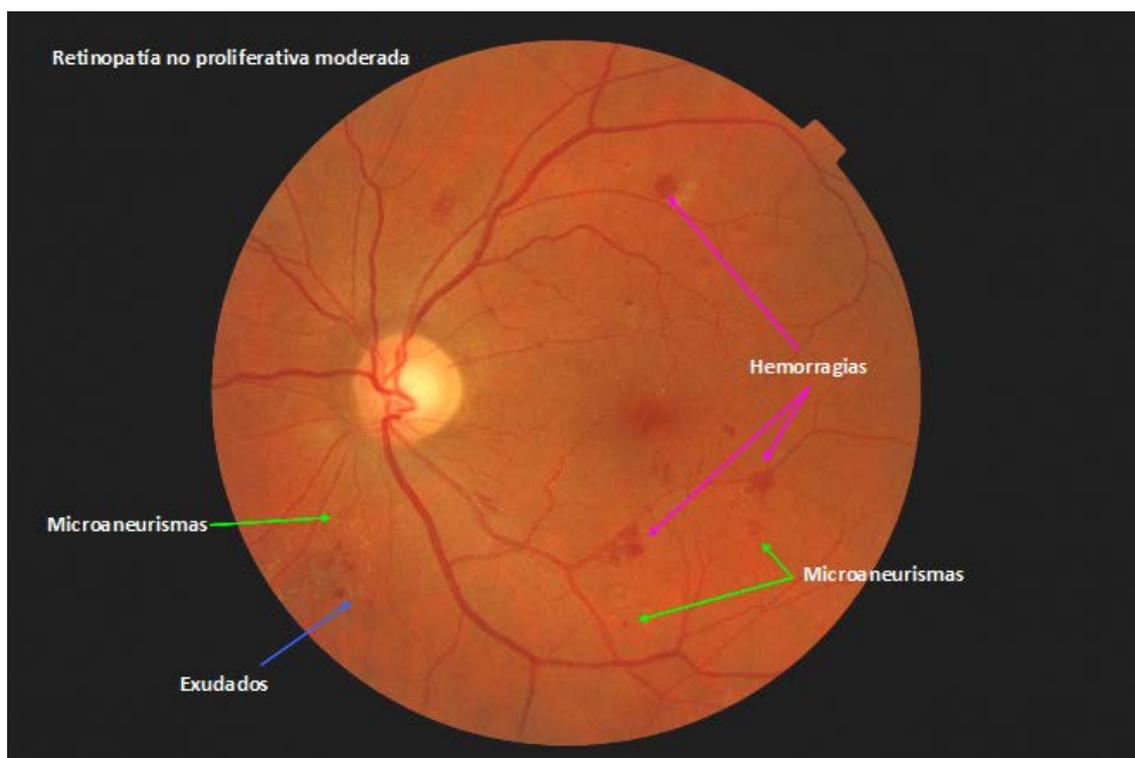


Figura 11. RDNP moderada

Los pacientes con RDNP severa (Figura 12) y retinopatía diabética proliferativa (RDP) (Figura 13) pasan todos a control por los oftalmólogos de forma urgente.



Figura 12. RDNP severa en ambos ojos

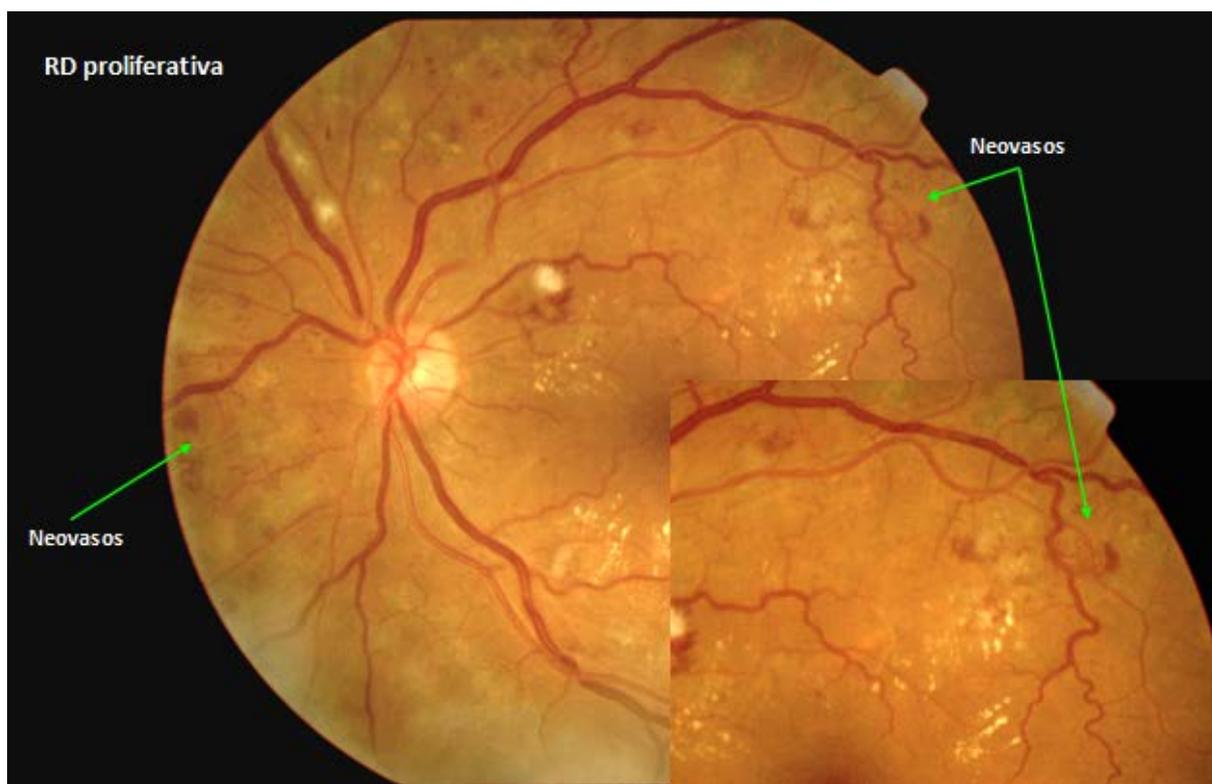


Figura 13. RD proliferativa

3.5 Edema macular diabético.

El diagnóstico de edema macular diabético (EMD) no se puede realizar en atención primaria, ya que solo se dispone de retinógrafos y faltaría disponer de lámpara de hendidura para realizar biomicroscopía, o bien de equipos de tomografía de coherencia óptica (OCT). Sin embargo, sí se puede sospechar su presencia si observamos las siguientes características (Figura 14):

- Presencia de exudados duros cerca de la mácula centrados a partir de focos de microaneurismas cercanos.
- Presencia de microaneurismas cerca de la mácula sin exudados duros asociados.

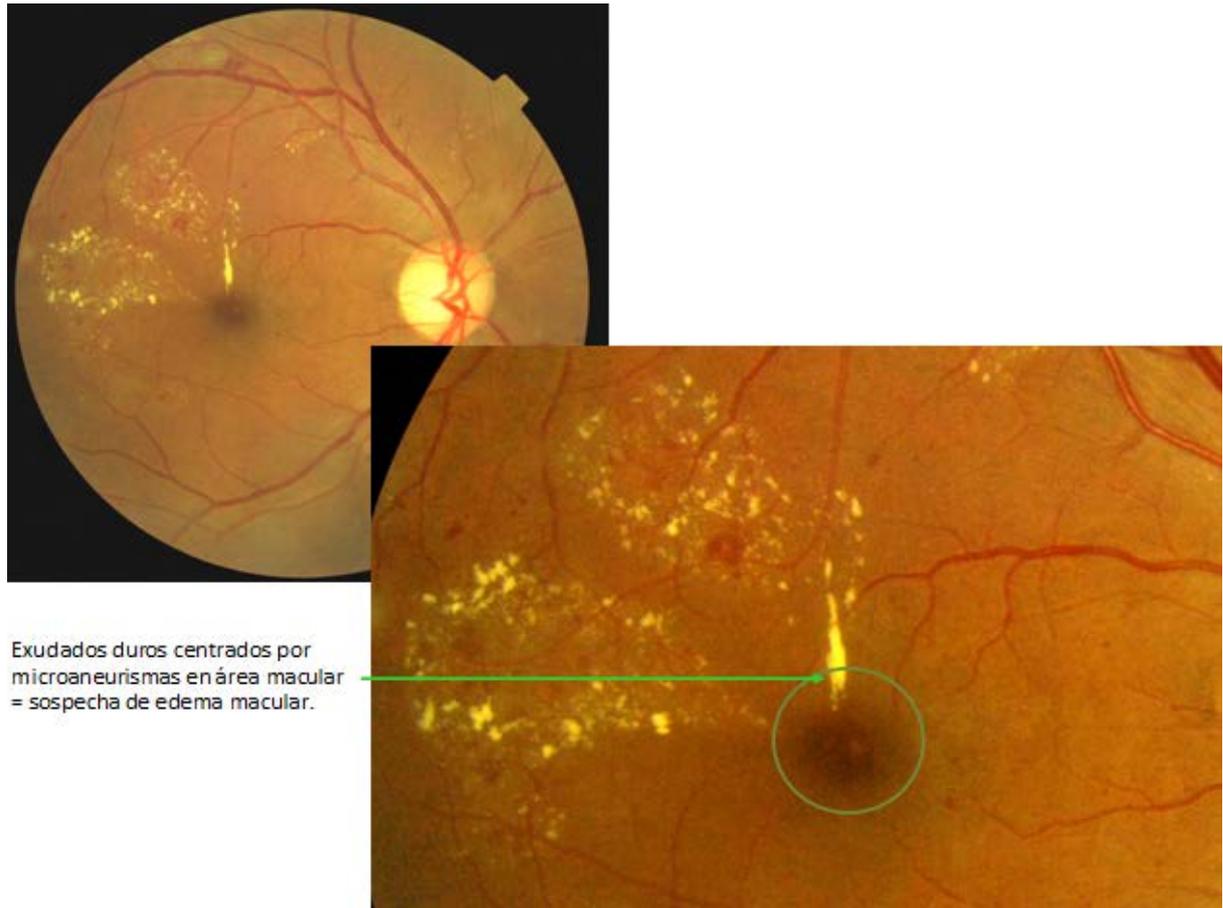


Figura 14. Sospecha de EMD

3.5.1 Clasificación del edema macular diabético.

A continuación se detallan las distintas clasificaciones existentes del edema macular diabético (EMD) según diferentes sociedades (Figura 15) y diferentes ejemplos gráficos de tipos de EMD (Figura 16):

Clasificación de ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group)	Engrosamiento retiniano dentro de las 500 micras centrales contando desde el centro de la fóvea.
	Presencia de exudados duros dentro de las 500 micras centrales si se asocian a engrosamiento de la retina adyacente; pero no los exudados duros que restan tras desaparecer el engrosamiento retiniano.
	Presencia de zonas de engrosamiento de retina del tamaño de un diámetro de un diámetro papilar o mayor; si alguna parte del mismo está dentro de un diámetro papilar, contando desde el centro de la fóvea.
Clasificación clínica internacional (Global Diabetic Retinopathy Project Group)	Edema macular leve: engrosamiento retiniano leve o exudados duros en el polo posterior pero alejados del centro de la mácula.
	Edema macular moderado: engrosamiento retiniano o exudados duros cerca del centro de la mácula, pero sin afectar lo afectad.
	Edema macular severo: engrosamiento retiniano o exudados duros afectando el centro de la mácula.
Clasificación clínica de Bresnick	Edema macular focal: exudados circinados ± edema macular quístico (Figura 3)
	Edema macular difuso: Edema macular quístico presente frecuentemente, con escasos exudados (Figura 2)

Figura 15. Clasificación del EMD

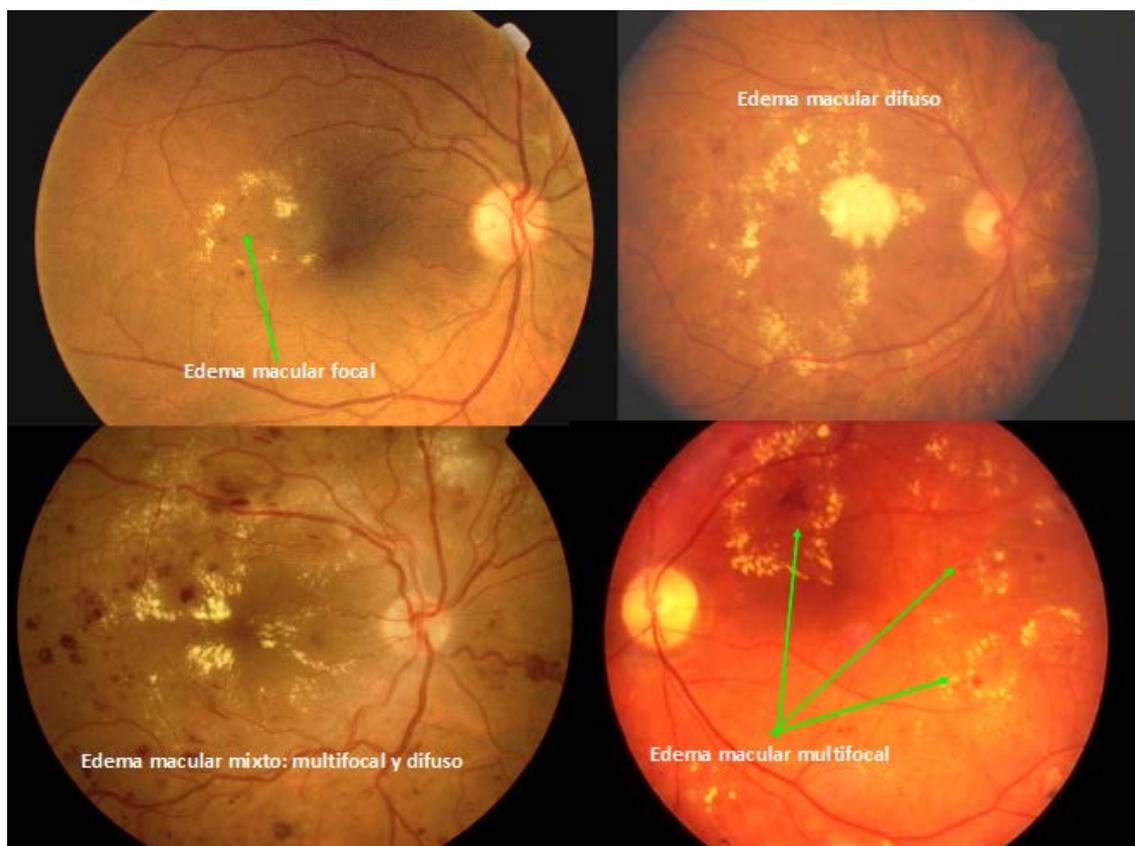


Figura 16. Tipos de EMD

En ambas situaciones anteriores, debemos derivar al paciente a oftalmología de forma preferente. Hemos de saber que el edema macular diabético es la primera causa de ceguera y baja visión en los pacientes diabéticos, por lo que debe iniciarse el tratamiento de forma precoz en estos pacientes. Los ensayos clínicos han demostrado que los pacientes tratados con placebo y que al cabo de un tiempo (hasta dos años), han iniciado tratamiento con medicamentos anti-VEGF, han recuperado agudeza visual aunque no hayan sido tratados desde el inicio. Y los pacientes tratados desde el principio con medicamentos anti-VEGF han recuperado visión y sus niveles de agudeza visual son superiores a los tratados en las cohortes sometidas a placebo.

Por lo tanto, hay que derivar a los pacientes con edema macular diabético, si bien no de forma urgente, de manera preferente para que se inicie el tratamiento oportuno según el caso.

El objetivo de los programas de cribado es poner en manos de un oftalmólogo competente a los pacientes con RD que necesitan tratamiento, para que este se realice de forma precoz reduciendo así la pérdida visual y la ceguera debida a la RD.

En todos los estadios de la RD es esencial el control endocrinológico, fundamentalmente de la glucemia (evaluado a través de la hemoglobina glicosilada -HbA1c-), la dislipemia, la anemia, la hipertensión arterial (HTA), el sobrepeso y el estado renal (microalbuminuria en orina).

Un buen manejo de la RD implica además un abordaje multidisciplinar, de forma que exista un tratamiento coordinado entre el endocrinólogo o médico de familia y el oftalmólogo, ya que hay información relevante en este campo que deben conocer ambos especialistas.

Además, la terapia intensiva es más eficaz cuando se introduce durante los primeros 5 años de la diabetes. No obstante, una mejoría rápida del control de glucemias puede provocar un empeoramiento paradójico de la RD y del edema macular diabético (EMD), provocando en ocasiones una disminución

permanente de la AV. Cuanto peor sea el control del paciente al instaurar la terapia intensiva, más avanzado sea el grado de la RD y más rápidamente se baje la HbA1c más probabilidades hay de que ocurra este empeoramiento.

Así mismo, la HTA se asocia a un aumento del riesgo de progresión de RD y aparición de EMD (18,19). Por el contrario, bajar la tensión arterial beneficia múltiples aspectos de la RD (disminuye su progresión, la necesidad de tratamiento con láser, etc.) (20). Por ello, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) también recomienda optimizar el control de la presión arterial para reducir el riesgo o enlentecer la progresión de la RD.

3.6 Costes de la RD

En España, según las últimas estimaciones publicadas por la Fundación Retina plus, casi un millón de personas padecen algún tipo de discapacidad visual debido a las enfermedades retinianas y alrededor de 70.000 personas presentan ceguera legal, lo que supone un enorme coste socio-sanitario.

De acuerdo con el informe elaborado por Ernst &Young en 2012 para la fundación Retina Plus, los costes de la ceguera por discapacitado en España se sitúan en torno a los 5.100€ anuales.

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la retinopatía diabética son las enfermedades más importantes.

En el caso concreto de la retinopatía diabética, el coste anual de la patología es de 7.990 euros y el de la ceguera por esta causa de 1.777,76 Euros. A esto hay que añadir el gasto medio de los hogares en los que residen personas con deficiencia visual (en euros) que se sitúa en torno a los 2.917 €

Por otro lado, es importante tener en cuenta que, de todas las causas de discapacidad visual, la RD es la que presenta un mayor coste asociado a la pérdida de productividad. Es importante destacar que la discapacidad visual por diabetes plantea unas barreras sociales que van más allá de la propia discapacidad.

Detectar a tiempo las formas de riesgo de la RD es uno de los objetivos prioritarios de los distintos sistemas sanitarios y ahí es donde cobran especial relevancia los programas de cribado de la RD.

3.7 Cribado de pacientes con retinopatía diabética

El objetivo central de los programas de cribado de la RD y el edema macular diabético (EMD) es reducir la incidencia de pérdida visual. Estos programas de cribado han demostrado ser muy útiles cuando:

- Se trata de enfermedades con gran impacto en salud pública.
- Que tengan un tratamiento efectivo, con un intervalo en el que el tratamiento pueda ejercer un beneficio.
- Que la enfermedad no sea ni demasiado rara ni demasiado común.

El cribado de RD en la población diabética cumple todos los criterios para justificar la creación de un programa de cribado.

El Sistema Nacional de Salud promueve el cribado de pacientes con enfermedades crónicas. Para ello, los sujetos diagnosticados de diabetes deben realizar revisiones periódicas del fondo de ojo (21).

En España se calcula que las revisiones para detectar RD son inferiores al 30% anual, muy por debajo de otros países europeos, en el que la ratio es de cerca del 50 % como es el caso de Alemania.

En la declaración de Liverpool de 2005, tanto por parte de oftalmólogos como endocrinólogos, se marcaron como objetivos reducir el riesgo de pérdida de visión debida a la diabetes. Los países europeos se comprometieron a generar programas sistemáticos de cribado para alcanzar al menos al 80% de cribados en los diabéticos (22).

Existe pues una clara necesidad de aumentar la ratio de cribado mediante el establecimiento de programas y protocolos eficientes, eficaces y rápidos.

Para ello, sería necesario disponer de recursos diagnósticos (materiales y humanos) para aumentar el número de pacientes potenciales de RD estudiados.

El número de pacientes cribados por el oftalmólogo es muy limitado. La introducción de la cámara de fondo de ojo no midriática (CNM) como forma de diagnóstico rápido de la retinopatía diabética en poblaciones ha sido evaluada en diferentes estudios (23-25).

El protocolo de cribado ha sido validado como método útil y rápido para el diagnóstico de lesiones incipientes de retinopatía, pero sigue sin ser aplicado de forma sistemática dentro de todo el Sistema Nacional de Salud. Algunas de las limitaciones de estandarización en el cribado son la falta de información y conciencia del desarrollo de la enfermedad en la población, a las que se suman el déficit del cumplimiento de las revisiones y recomendaciones por parte del paciente.

La carencia de equipos de CNM, la formación de los profesionales del área básica de salud, y la interrelación con endocrinólogos y oftalmólogos, son factores que ralentizan el proceso. Todo ello retrasa el método de cribado, y no permite sistematizar un proceso trasnacional.

Dada la presión asistencial que representa el control periódico de fondo de ojo en los pacientes diabéticos, la utilización de la CMN y la telemedicina ha resultado ser una necesidad en el control de los pacientes diabéticos, así como la introducción de los médicos de atención familiar y comunitaria (MAFC) en el cribado de la RD (26,27).

La formación de los MAFC en la interpretación de imágenes de fondo de ojo es pues importante para poder realizar el cribado de RD al mayor número posible de pacientes con DM. Recientemente han aparecido publicaciones que evidencian una disminución de pacientes que desarrollan pérdida de visión en los pacientes con DM1 y DM2, debido seguramente a un mayor control de la enfermedad ejercido desde atención primaria (28).

La periodicidad recomendada de los controles de cribado en pacientes diabéticos es de 1 año en pacientes con DM2, y a partir de los cinco años del diagnóstico en pacientes con DM1, de acuerdo con las recomendaciones de distintas sociedades científicas como son la American Diabetes Association, la American Academy of Ophthalmology (29,30), y el Royal College of Ophthalmologists (31).

A pesar de todo, con la periodicidad recomendada se consigue solo una ratio de cribado estimada del 30% anual, muy alejada del objetivo del 80 % de la declaración de Liverpool.

3.8 ¿ Es coste-efectivo nuestro sistema de cribado para la RD?

Actualmente existe un debate abierto sobre la necesidad y coste eficiencia del cribado anual, no existiendo actualmente ningún estudio que demuestre claramente el beneficio del control anual. De hecho, incluso el estudio de Vijan y colaboradores (32), basado en una población de pacientes con DM2 mayores de 40 años, extraída del Third National Health and Nutrition Examination Survey, en el que aplica un modelo de estudio de Markov para simular la progresión de la RD y el edema macular diabético, encuentra como resultados que el cribado anual de los pacientes con DM2 sin retinopatía no es coste efectivo, pero a su vez recomienda que se individualice este según los factores de riesgo de cada paciente.

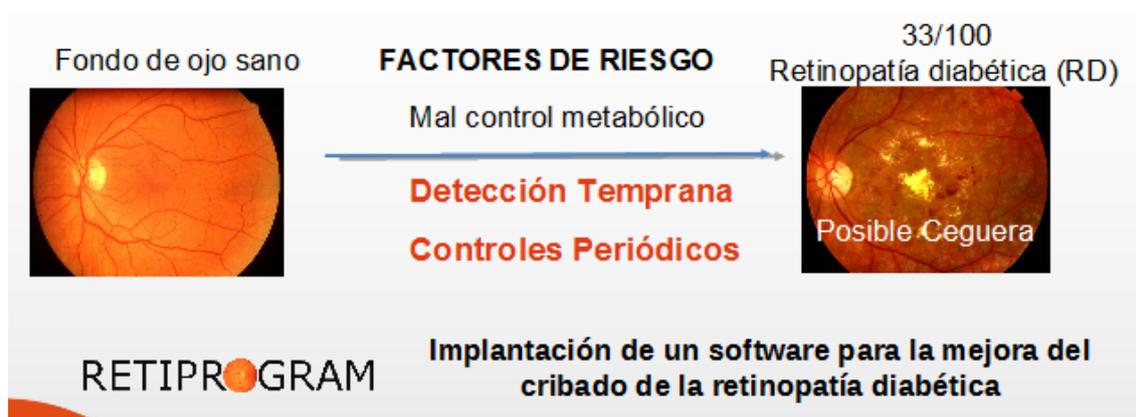
Dadas las dificultades de realizar un correcto cribado y pensando que los actuales protocolos de cribado anual no son necesarios en muchos pacientes, creemos necesario revisar el criterio de cribado anual, y pasar este a bianual o trianual, dependiendo de los factores de riesgo asociados a cada paciente.

4. DISEÑO DE UN SISTEMA DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Actualmente el cribado de RD se realiza mediante retinografías periódicas (que deberían ser anuales) en las unidades de cámara no midriática. A pesar de que ha mejorado la cantidad de pacientes cribados de forma anual, actualmente en las mejores condiciones se llega a un 30% de los diabéticos censados.

La problemática radica en que con los recursos de los que se dispone (tanto de personal como de infraestructura) solo se consigue cribar la totalidad de la población diabética de forma bianual o trianual (nuestros datos indican que los pacientes son cribados cada $3,18 \pm 1,11$ años). Además, existen limitaciones de estandarización en el cribado, sumadas al déficit de cumplimiento de las revisiones y recomendaciones por parte del paciente. Por lo tanto, dadas las dificultades de realizar un correcto cribado de RD, proponemos la implantación de un software propio en las distintas unidades básicas de salud del territorio, que determine la idoneidad del cribado en cada paciente dependiendo de los factores de riesgo asociados.

Actualmente estamos desarrollando un sistema de ayuda a la toma de decisiones clínicas, en base a nuestra población diabética (estudio realizado en una muestra de 2.322 pacientes de los 17.792 censados) (Figura 17).



(Figura 17) Software para el cribado de la RD

La base del mismo ha sido determinar los factores de riesgo más importantes, como son el tiempo de evolución y las cifras de hemoglobina glicosilada, microalbuminuria y creatinina.

Se trata de un prototipo de soporte de Inteligencia Artificial (como se expone en detalle en el apartado Métodos) que, en base a una serie de factores de riesgo que hemos encontrado en una muestra de nuestra población, indicará el riesgo de desarrollar retinopatía diabética de un paciente determinado, y tomará la decisión de realizar el posible cribado, determinando el tiempo en el que tendrá que ser establecido.

De esta manera, la implantación del software permitiría alargar el cribado en aquellos pacientes con un riesgo bajo de desarrollo de retinopatía diabética, mejorando el coste-eficacia del sistema, y permitiendo focalizar el cribado en aquellos pacientes que presentan un riesgo mayor de desarrollar retinopatía diabética.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las hipótesis del presente estudio y su razonamiento son las siguientes:

- 1) A pesar de haber implantado un sistema oportunístico de cribado de retinopatía diabética con implicación de atención primaria, y disponiendo en el territorio de 4 cámaras no midriáticas, la dificultad que supone realizar un correcto cribado anual queda demostrada con las cifras de nuestra experiencia propia.

Con nuestro método se criban una media anual de $6300 \pm 491,9$ pacientes de un total de 17.792 censados como diabéticos, representando solamente un 35,41% de la población diabética.

Por todo ello, sugerimos que es posible alargar a más de un año el cribado de RD en pacientes que no presenten factores de riesgo. A partir de ahí, se podría cribar con anterioridad a los pacientes que sí presenten factores de riesgo de RD. De este modo, el cribado abarcaría un mayor número de la población en riesgo de padecerla anualmente.

- 2) Dado que cada paciente presenta una serie de valores diferentes para cada factor de riesgo de retinopatía, creemos que debe personalizarse el tiempo de cribado para cada paciente según los factores de riesgo que presenten.
- 3) Consideramos que utilizando la extensa base de datos de que disponemos (15.396 pacientes del total de 17.792 pacientes censados como DM), en la que se incluyen diferentes parámetros asistenciales, endocrinológicos y oftalmológicos, se podría conseguir establecer una metodología de cribado. Esto permitiría desarrollar un sistema de toma de decisiones utilizando reglas de Inteligencia Artificial, de manera que obtendríamos un sistema de ayuda al diagnóstico para decidir cuándo realizar el siguiente cribado de forma individualizada.

- 4) Con ello, se conseguiría establecer fehacientemente un sistema de toma de decisiones basado en los factores de riesgo de cada uno de los pacientes, además de prever la potencial evolución de cada paciente de acuerdo con otros de características similares, estableciendo así la periodicidad de revisiones según todos los parámetros analizados.

Muy posiblemente este sistema podría aumentar la ratio de pacientes cribados hasta valores aceptables cercanos al 70%, ya que en pacientes sin riesgos añadidos la periodicidad de las revisiones podría aumentar, reduciendo considerablemente los costes asociados a nivel de asistencia primaria y consulta oftalmológica en centros del Sistema Nacional de Salud.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabètica

Sofia de la Riva fernández

OBJETIVOS

OBJETIVOS

A partir de las hipótesis de trabajo previamente descritas, los objetivos del presente proyecto son los siguientes:

Objetivo principal

Determinar el estado del cribado de la retinopatía diabética y el coste de la misma en los pacientes diabéticos de nuestro sector sanitario, a fin de desarrollar un sistema individualizado de cribado de retinopatía diabética en base a los datos epidemiológicos de nuestros pacientes.

Objetivos secundarios

1. Determinar la incidencia de la retinopatía diabética en nuestra población de pacientes con diabetes mellitus.
2. Determinar la incidencia de pacientes con edema macular diabético en nuestra población.
3. Determinar la incidencia de pacientes afectados de baja visión secundaria a retinopatía diabética o edema macular diabético.
4. Determinar los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de retinopatía diabética en nuestra población, y que van a ser utilizados en el sistema clínico de ayuda al diagnóstico.
5. Determinar si al alargar el tiempo de cribado empeora la retinopatía diabética y significa un empeoramiento de la misma para nuestra población.
6. Determinar el coste del cribado de RD y el coste-eficacia del mismo.
7. Desarrollar un sistema de ayuda a la toma de decisiones clínicas que nos permita establecer el tiempo óptico de cribado de RD para cada paciente, según los factores de riesgo de cada uno de los mismos.

MÉTODOS

1. DISEÑO DE UN SOFTWARE PARA EL CRIBADO DE LA RD:

abordaje clínico

1.1 Introducción

La detección temprana de la retinopatía diabética mediante controles periódicos del fondo de ojo reduce significativamente el coste en los tratamientos una vez instaurada la enfermedad y disminuye el número de pacientes que desarrollan ceguera.

Muchas sociedades científicas recomiendan que los pacientes diabéticos deben realizar el cribado de RD de forma anual.

La realidad se traduce en la complejidad de desarrollar un cribado anual a todos los pacientes diabéticos, debido al gran número de pacientes a cribar y al limitado número de recursos humanos y económicos de los que disponemos.

He aquí nuestro interés y el objetivo principal de la presente tesis: desarrollar una herramienta que determine el riesgo de desarrollar RD en base al análisis de una serie de datos clínicos de cada paciente. De esta manera, se podrán ajustar los controles (anuales, bi o trianuales) en base a las necesidades y características clínicas de cada paciente.

Para el desarrollo de la herramienta de ayuda a la decisión clínica, hemos tenido el placer de trabajar junto con investigadores especializados en Inteligencia Artificial de la Universidad Rovira i Virgili.

1.2 Diseño

Para la realización del trabajo se elaboró un estudio prospectivo sobre una cohorte recolectada prospectivamente a partir del año 2007, basada en 15.396 pacientes con DM (de 17.792 censados como tales), cribados en la unidad de cámara no midriática del Hospital Universitario Sant Joan de Reus, que han acudido a cribado de posible afectación retiniana por la DM hasta la actualidad.

1.3 Ámbito de estudio

Hospital Universitario Sant Joan de Reus.

Población de referencia directa: 247.174 habitantes.

Pacientes con DM en nuestros centros de salud, según la OMS: 17.792 pacientes.

Centros de Salud referentes: 15 centros de salud.

Disponemos de 4 unidades de cámara no midriática desde el año 2007.

En el transcurso de 8 años (1 enero 2007 - 31 diciembre 2014), se han cribado 15.396 pacientes de un total de 17.792 pacientes con DM.

Cada paciente se ha revisado una media de $3,18 \pm 1,11$ veces.

La media anual de cribado es de $6.300 \pm 491,9$ ($5.089 - 6.337$), con un porcentaje medio de 35.46%.

Se han estudiado los pacientes con DM procedentes de los quince centros de salud dependientes del Hospital Universitario Sant Joan de Reus, con una población de 17.792 pacientes censados como DM, la cual se ha cribado mediante cámara no midriática (UCNM) en un 86,53% (15.396 pacientes de los 17.792 censados como diabéticos en dichos 15 centros de salud).

Se dispone de datos de dichos pacientes desde el año 2007 hasta la actualidad, a partir de las revisiones periódicas en el centro de asistencia primaria y las oftalmológicas mediante cámara no midriática.

Entre los datos recogidos desde su inserción en el protocolo de cribado el año 2007, se obtuvieron en todos los pacientes los datos necesarios para la realización del presente estudio:

- Sexo.
- Edad actual.
- Edad de diagnóstico de la DM.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Tiempo de evolución de la DM.
- Niveles de HbA1c en cada control en la UCNM.

- Presencia de HTA y su control definido como buen control si las cifras tensionales son normales, o por debajo y mal control si, a pesar del tratamiento, están elevadas.
- Perfil lipídico, determinando colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos.
- Función renal determinada mediante las cifras de creatinina y el cociente albúmina /creatinina en orina.

Estos datos han sido actualizados cada vez que se ha realizado el cribado en cada paciente a partir de la primera exploración.

1.4 Período del estudio

El presente estudio se realizó en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2015.

1.5 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyó a todos los pacientes diabéticos de ambos sexos, diagnosticados como tales por los médicos de atención primaria pertenecientes a los 15 centros de salud, y que han acudido al cribado mediante cámara no-midriática desde el año 2007.

Se excluyeron del estudio los pacientes en los que las exploraciones se han realizado mediante el método tradicional (combinación del uso de biomicroscopía de no-contacto mediante lente de 78 dioptrías y el oftalmoscopio de imagen invertida tras midriasis farmacológica) u otros métodos (angiofluoresceingrafía y/o fotografía esteroscópica de fondo con midriasis previa). Asimismo, se excluyeron aquellos pacientes en los que la definición de las retinografías no permitía conocer el estado de la retina, bien por presentar opacidad de medios (como sería el caso de presentar cataratas avanzadas) o bien por no visualizar bien la retina debido a mala midriasis.

1.6 Consentimiento informado

Este estudio se realizó después de haber sido aprobado por el Comité de Ética en Investigaciones Científicas local, obteniendo su aprobación con el número de referencia: 13-01-31/1proj6, con fecha 31 de enero de 2013 (Anexo 1).

En la visita de cribado, el paciente ha sido informado respecto al objetivo del estudio, solicitando su colaboración en el mismo y garantizándole la confidencialidad de sus datos. Todos los puntos anteriormente descritos han sido recogidos en el consentimiento informado que ha sido firmado por el paciente y el médico oftalmólogo responsable del estudio.

1.7 Financiación del estudio

Este estudio fue financiado por los proyectos de investigación PI12 / 01535 de junio de 2013 y PI15 / 01150 de julio de 2015 (Instituto de Investigaciones Carlos III de España), y fondos FEDER (Anexos 2 y 3).

1.8 Reclutamiento y seguimiento de los participantes

Se seleccionó a los participantes a partir del registro de informes disponible en el servicio de oftalmología del Hospital Universitario Sant Joan de Reus. Se identificó el grupo de participantes diabéticos con información disponible sobre el estado de su retina en la primera retinografía realizada en la Unidad de Cámara no midriática (visita basal al entrar en el registro) y en al menos una retinografía posterior.

1.9 Tamaño de la muestra

Aceptando un riesgo alfa del 0,05, una potencia del 80% en un contraste bilateral y una tasa de pérdidas del 10%, hubiese sido necesario incluir 1.544 individuos. Sin embargo, al disponer de 2.322 pacientes estudiados desde el año 2007, se decidió incluir a la totalidad de la muestra de pacientes.

1.10 Base de datos

Creación de una base de datos centralizada entre los implicados en el proyecto, con anonimización y protección de datos según firma del consentimiento anteriormente indicado.

La base de datos la formaron un grupo de 1.743 pacientes diabéticos que no han desarrollado RD, y otro grupo de 579 pacientes diabéticos que sí padecen RD.

De todos los pacientes se recogieron varios atributos de características personales (edad, sexo) y las características clínicas descritas anteriormente. Todos estos datos tienen una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar retinopatía en un paciente diabético (Figura 18).

	A	B	D	E	F	G	H	I	J	K	L	N	O	P	Q	R	S
1		IMC	MA (mg/L)	creatinina (mg/dl)	EDA T	SEX E	sex esp	DM	EVO L	TTO	VISITA	HTA	OBE S	DISLP	FUM	HBA1	RD
2	03/01/2014	33.83	8	0.66	56	D	1	2	2	X	2	SI	SI	NO	NO	6,3	0
3	03/01/2014	31.59	2	0.72	61	D	1	2	5	O	1	SI	SI	SI	NO	8,8	0
4	03/01/2014	33.39	16	1.01	68	H	0	2	13	IO	6	SI	SI	SI	NO	6.5	0
5	03/01/2014	41.86	15	0.57	60	D	1	2	11	IO	6	SI	SI	SI	NO	6,4	0
6	03/01/2014	28.96	1	0.65	76	D	1	2	3	O	2	SI	NO	SI	NO	7	0
7	03/01/2014	28.5	4	0.66	66	D	1	2	4	IO	3	NO	NO	NO	NO	9,9	1
8	03/01/2014	27.49	1	1.07	68	D	1	2	0	NO	1	SI	NO	NO	NO	0	0
9	03/01/2014	30.09	3	0.94	69	H	0	2	14	O	6	SI	NO	SI	NO	6.8	0
10	03/01/2014	26.08	11	1.03	65	H	0	2	3	O	2	SI	NO	SI	NO	6	0
11	03/01/2014	31.91	0	1	56	H	0	2	22	X	4	NO	NO	NO	NO	6.9	0
12	03/01/2014	35.44	1	1.04	82	H	0	2	3	O	3	SI	SI	SI	NO	9.9	0
13	03/01/2014	25.43	16	0.86	52	H	0	2	3	O	1	NO	NO	NO	NO	6.4	0
14	03/01/2014	32.46	17	1.35	52	H	0	2	13	O	3	NO	SI	NO	SI	8	0
15	03/01/2014	28.37	36	0.55	58	H	0	2	3	O	2	SI	SI	NO	NO	9.3	0
16	03/01/2014	32.62	5	1.19	71	H	0	2	8	O	2	SI	SI	NO	NO	7	0
17	03/01/2014	27.38	3	0.54	73	D	1	2	10	X	3	SI	NO	SI	NO	6.7	0
18	07/01/2014	28.65	1	1.13	47	H	0	2	8	O	2	NO	NO	SI	SI	7.8	0
19	07/01/2014	27.28	8	0.67	81	D	1	2	14	O	5	SI	NO	SI	NO	7,7	0
20	07/01/2014	25.66	3	1.36	77	H	0	2	13	O	3	SI	NO	SI	NO	6,9	0
21	07/01/2014	32.88	0	0.71	60	D	1	2	4	O	3	SI	SI	SI	SI	9,1	0
22	07/01/2014	35.56	3	0.85	73	H	0	2	4	O	2	SI	SI	NO	NO	6.3	0
23	07/01/2014	32.46	30	0.7	70	D	1	2	1	IO	1	NO	SI	SI	NO	6,9	0
24	07/01/2014	29.68	5	0.73	83	D	1	2	12	O	5	SI	NO	SI	NO	5,8	0
25	07/01/2014	27.94	0	0.87	70	H	0	2	1	X	1	SI	SI	SI	NO	6,9	0
26	07/01/2014	27.0	89	0.71	61	H	0	2	5	O	4	SI	SI	NO	SI	10.1	0
27	07/01/2014	32.5	6	1.15	63	H	0	2	1	O	1	SI	SI	SI	NO	6.5	0
28	07/01/2014	32.38	73	0.96	53	H	0	2	10	IO	4	SI	SI	SI	NO	9.8	1

(Figura 18) Tabla de datos de algunos pacientes de la muestra

Todos los datos recogidos corresponden al mismo periodo (año 2007-2014).

Con el fin de poder aplicar algunos métodos de clasificación, la muestra se randomizó en:

- grupo de estudio T (871 pacientes sanos, 341 pacientes con RD) y
- grupo de validación S (872 pacientes sanos, 238 pacientes con DR).

El grupo de pacientes sanos se denominó como valor 0 y el grupo de pacientes con RD se denominó como valor 1.

De esta manera, el objetivo del trabajo fue realizar un análisis de los datos en el que, a partir del análisis del grupo T, se pudiera construir un modelo de clasificación que pudiera predecir de forma precisa si los pacientes del grupo S podrían pertenecer a la clase 1 (con retinopatía) o a la clase 0 (sin retinopatía).

1.11 Análisis estadístico

En los estudios publicados 1 y 2, el estudio estadístico de los mismos se realizó de la siguiente forma:

Los datos han sido introducidos, codificados y analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 22.0. El estudio estadístico concreto a llevar a cabo y el tipo específico de test a aplicar, dependieron de los datos obtenidos y de su distribución.

Para la estadística descriptiva se utilizó la media, desviación típica, el intervalo de confianza del 95% para la media, la mediana y los valores máximo y mínimo, en el caso de variables cuantitativas. En el caso de variables cualitativas, los estadísticos a utilizar fueron las frecuencias absolutas y relativas y los porcentajes de cada categoría. La hipótesis de normalidad en las variables cuantitativas fue contrastada mediante el test de Komogorov-Smirnov. Las diferencias entre dos medias fueron estudiadas mediante el test t de Student para muestras independientes (variable normal) o test U de MannWhitney (variable no normal). Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando el valor de p fue inferior a 0,05.

La comparación de más de dos medias se realizó mediante el análisis de la varianza (ANOVA, para variables normales) o mediante el test de Kruskal-Wallis (variables no normales).

El análisis inferencial se realizó mediante la creación de tablas de contingencia y el test chi cuadrado en el caso de variables cualitativas. En los casos en los que la conveniencia de este test no estuvo garantizada, se utilizó la prueba exacta de Fisher. La comparación de dos proporciones en muestras pareadas se realizó mediante el test de McNemar. Para la evaluación de las relaciones entre variables cuantitativas, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (en caso de variables normales, paramétricas) y el de Spearman (en caso de variables no normales, no paramétricas).

La comparación de diferentes variables, para conocer su influencia en los resultados, se realizó mediante la aplicación de la regresión logística múltiple y, en el caso de variables dependientes del tiempo a partir del estudio de la supervivencia mediante el estadístico de Cox.

2. DISEÑO DE UN SOFTWARE PARA EL CRIBADO DE LA RD:

abordaje informático

2.1 Creación del software de inteligencia artificial

Esta fase del proyecto se ha desarrollado gracias a la ayuda de los investigadores en Inteligencia Artificial de la Universidad Rovira i Virgili.

La aportación clínica para el desarrollo de esta fase del trabajo ha sido la siguiente:

- Recogida de datos de los pacientes.
- Análisis, detección de errores y valoración de datos insuficientes.
- Detección de los factores de riesgo a considerar.
- Explicación a los informáticos del significado médico de los datos y valores.
- Determinación de los intervalos más adecuados para trabajar con los valores de cada atributo.
- Análisis del conjunto de reglas obtenidas durante la evolución de los diferentes prototipos del programa informático.
- Valoración clínica de los resultados de las diferentes pruebas de los prototipos.
- Ayuda en la realización del diseño gráfico de la interfaz gráfica del programa.

En referencia a la aportación informática, después de analizar los datos facilitados con 3 métodos de clasificación (regresión logística, árboles de decisión y Random Forest) nuestros investigadores han desarrollado una aplicación mediante el método Random Forest por ser el que obtuvo los mejores resultados en relación a las necesidades del trabajo (Sensibilidad y Especificidad del 80%).

La aplicación ha sido diseñada para poder ser integrada dentro del ámbito sanitario, y ha sido bautizada como Retiprogram ([Figura 19](#)).



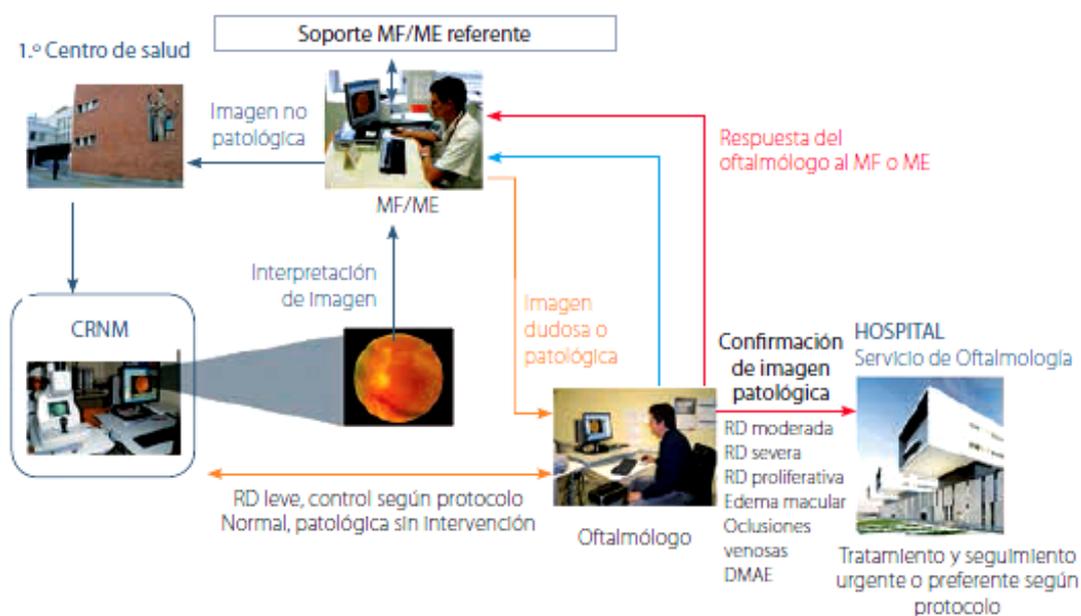
(Figura 19) Logo del software

2.2 Desarrollo del Retiprogram

Como podemos observar en la (Figura 20), en el sistema de cribado actualmente utilizado en nuestro sector sanitario, establecemos un protocolo en el cual las retinografías se realizan en las distintas unidades de cámara no midriática del territorio.

Una vez realizada la retinografía, ésta es enviada al médico de familia de cada área básica responsable del paciente y la lectura corresponde al mismo o al médico referente u optometrista de las distintas áreas básicas. Una vez realizada la primera lectura se solicita la opinión del médico oftalmólogo, el cual decide si el paciente es derivado al servicio de oftalmología para su tratamiento o seguimiento, o bien vuelve al circuito de cámara no midriática.

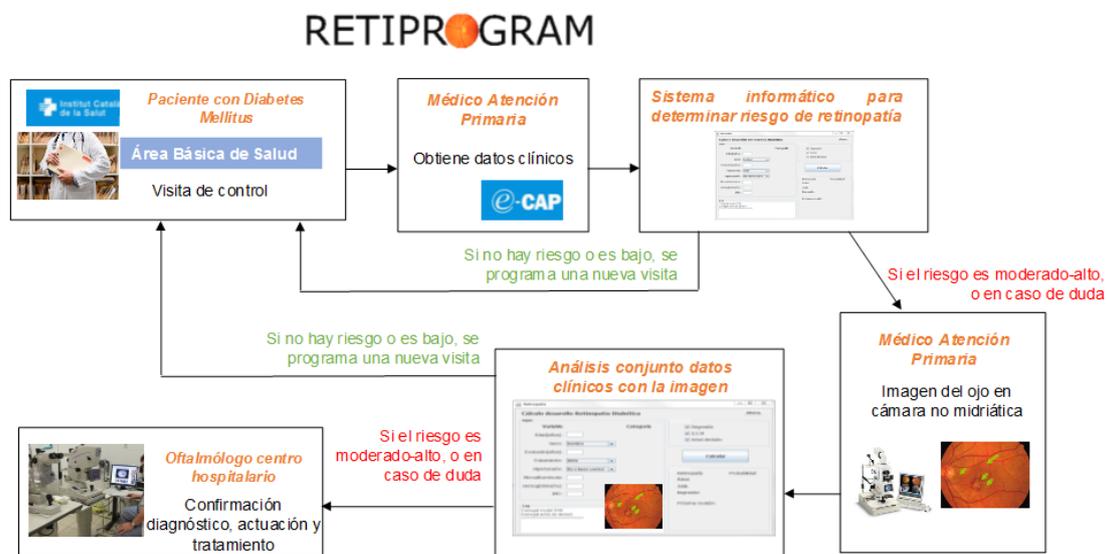
Figura 1. Circuito de flujo de la retinografía



CRNM: cámara de retinografía no midriática; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; ME: médico endocrinólogo; MF: médico de familia; RD: retinopatía diabética.

(Figura 20). Esquema del circuito de cribado de retinopatía diabética.

A continuación se muestra el papel que ocuparía Retiprogram dentro del circuito de cribado de la RD. El médico de atención primaria sería el primer usuario de la aplicación y, según el riesgo de obtenido por la misma, el paciente se derivaría o no al médico especialista (Figura 21).



(Figura 21) Retiprogram en el protocolo de cribado de RD

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabètica

Sofia de la Riva fernández

PUBLICACIONES

A continuación, presentamos tres trabajos que definen el presente estudio y dan respuesta a los objetivos principales y secundarios del proyecto.

En el primer estudio observamos la incidencia de retinopatía diabética y edema macular diabético en nuestra población, y determinamos los diferentes factores de riesgo de retinopatía diabética.

En el segundo analizamos el coste del cribado de nuestro sistema actual, lo que nos permite evaluar el valor económico de detectar los pacientes con retinopatía diabética y edema macular diabético de nuestra población. Del mismo modo, nos permite determinar su coste eficacia.

Finalmente, en el tercer estudio describimos los métodos de clasificación utilizados en el sistema clínico de ayuda a la toma de decisiones clínicas.

PUBLICACIÓN 1

Changes observed in diabetic retinopathy: eight-year follow-up of a Spanish population

Pedro Romero-Aroca, Sofía De La Riva-Fernández , Aida Valls-Mateu Ramon
Sagarra-Alamo , Antonio Moreno-Ribas , Nuria Soler

Artículo publicado en British Journal of Ophthalmol ;100:1366–1371.

doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307689

Índice de impacto (SCI/SSCI): JCR 3.036

Cuartil i área (SCI/SSCI): JCR Cuartil 1 Ophthalmology

Cambios observados en la población diabética a lo largo de 8 años de seguimiento

La diabetes mellitus (DM) se ha convertido en una enfermedad crónica. La estimación del número de pacientes afectados de la enfermedad ha aumentado progresivamente a lo largo de los años, con una predicción de un 120% de crecimiento en 2025. Entre las numerosas complicaciones que presenta la DM, a nivel ocular se encuentra la retinopatía diabética (RD), que es la mayor causa de ceguera en Europa.

El presente estudio pretende determinar los cambios en la incidencia de RD y edema macular diabético (EMD), además de sus factores de riesgo en nuestra población de referencia, formada por 16 áreas básicas de salud.

Para la elaboración de este trabajo realizamos un estudio prospectivo basado en los datos recogidos de una población de 15396 pacientes, representando el 86.53% del total de pacientes con DM de nuestra área de referencia. Se han recogido los datos correspondientes a un periodo de 8 años (desde Enero de 2007 hasta el 31 de Diciembre de 2014). Durante ese periodo, los pacientes acudieron a cribado de RD con una media de 3.18 ± 1.11 visitas.

En las visitas de cribado de RD se les realizó una retinografía de 45º centrada en la fóvea. Los pacientes que presentaron microaneurismas o exudados maculares se derivaron al centro de referencia para ser visitados por el médico especialista. En los pacientes en los que se evidenció EMD, se realizó una angiografía fluoresceínica (AGF) y una tomografía de coherencia óptica (OCT).

En el estudio se incluyeron pacientes con DM tipo1 y tipo 2, y se excluyeron los pacientes que presentasen DM gestacional u otro tipo de diabetes.

Los factores de riesgo de los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron los siguientes: género, tipo de DM y su tratamiento, duración de la DM, hipertensión arterial (HTA), niveles de hemoglobina glicosilada (HBA1c), índice de masa corporal (IMC) y dislipemia.

Los datos se evaluaron mediante el programa SPSS V.22.0, considerando $p < 0.05$ como significativa.

Los resultados más relevantes del análisis estadístico fueron los siguientes:

- Las variables de edad y género no mostraron diferencias significativas.
- La duración de la DM, su asociación con HTA y dislipemia, y la presencia de un IMC>30, fue similar a lo largo de los 8 años de seguimiento, no mostrando diferencias significativas en el análisis.
- En relación al tratamiento de la DM, observamos un cambio en el grupo de pacientes tratados con antidiabéticos orales (ADO) + insulina con un incremento del 7.7% en 2007 al 8.9% en 2014. Inversamente, los pacientes tratados únicamente con insulina han decrecido de un 8.8% en 2007 a un 7.7% en 2014. Estos resultados sí mostraron diferencias significativas.
- En cuanto a la incidencia de RD los resultados muestran un significativo incremento del 8.09% en 2007 al 8.99% en 2014.

Los factores de riesgo independientes de género masculino, niveles altos de HBA1c, tratamiento con insulina y duración de la diabetes mostraron diferencias significativas.

- En relación a la incidencia de EMD, los resultados mostraron un incremento significativo del 2% en 2007 al 2.49% en 2014. Los factores de riesgo independientes de género masculino, niveles de HBA1c, HTA, duración de la DM y dislipemia mostraron diferencias significativas.
- En relación a la RD leve hay un claro aumento en los pacientes que presentan edades comprendidas entre 41-50 y 51-60. En cuanto a la RD severa, hay un claro incremento de pacientes en edades comprendidas entre 41-50, 51-60 y 61-70 a lo largo de los 8 años de seguimiento.

El conjunto de resultados de este trabajo revela que la incidencia de RD se mantuvo estable entre 2007 (8.09%) y 2011 (8.11%), siendo el cambio más importante después del año 2011 con un aumento de incidencia del 8.77% en 2012 al 8.92% en 2013 y 8.99% en 2014.

Considerando los factores de riesgo para el desarrollo de RD, nuestros resultados corroboraron: género masculino, larga duración de la DM, HTA y mal control metabólico de la glicemia evaluado por niveles altos de HBA1c y tratamiento con insulina.

El incremento de incidencia de RD a lo largo de los últimos 3 años del estudio es sorprendente. El aumento de incidencia de cualquier tipo de RD, RD avanzada y EMD no concuerda con un estudio publicado anteriormente por nuestro grupo de trabajo, en el cuál mostrábamos una estabilización en el número de pacientes con RD en nuestra población de referencia (Romero P y cols; 2010).

Desde 2010 la incidencia de RD ha aumentado en edades más tempranas, así como los valores de HBA1C, especialmente en los pacientes en tratamiento con insulina. Realmente es alarmante el incremento de RD en pacientes jóvenes, y en sus formas más avanzadas, siendo la causa más importante de pérdida de visión en pacientes con DM.

En conclusión, consideramos que nuestro estudio es altamente representativo de nuestra población diabética, debido al gran número de pacientes incluidos y visitas realizadas. Por tanto, los datos de incidencia de RD y EMD obtenidos son realmente representativos y podrían ser extrapolables a otra población.



OPEN ACCESS

Changes observed in diabetic retinopathy: eight-year follow-up of a Spanish population

Pedro Romero-Aroca,¹ Sofia de la Riva-Fernandez,¹ Aida Valls-Mateu,²
Ramon Sagarra-Alamo,³ Antonio Moreno-Ribas,² Nuria Soler¹

¹Ophthalmic Service, University Hospital Sant Joan, Institut de Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), University Rovira & Virgili, Reus, Spain

²Department of Computer Engineering and Mathematics, University Rovira & Virgili, Reus, Spain

³Health Care Area Reus-Priorat, Institut Català de la Salut (ICS), Institut de Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), University Rovira & Virgili, Reus, Spain

Correspondence to

Dr Pedro Romero-Aroca, Hospital Universtario Sant Joan, Avenida Doctor Josep Laporte 2, C/Manresa 3, Reus 43204, Spain; romeropere@gmail.com; promero@grupsgassa.com

Received 19 August 2015

Revised 8 December 2015

Accepted 13 December 2015

ABSTRACT

Background/aims To determine the changes in the incidence of diabetic retinopathy (DR), diabetic macular oedema (DMO) and their risk factors in a population-based study of patients with diabetes mellitus (DM) referred to our 16 Primary Health Care Areas (HCAs).

Methods Prospective population-based study of a total of 15 396 Caucasian patients with DM, who represent 86.53% of the total patients with DM in our HCAs, were studied over an 8-year follow-up period. All patients were screened with a mean follow-up of 3.18 ±1.11 times for each patient over the 8 years.

Results The yearly mean value of any DR was 8.37 ±2.19% (8.09%–8.99%); of advanced DR yearly mean value of 0.46±0.22% (0.03–0.78); and of DMO a yearly mean value of 2.19±0.18% (2%–2.49%). A clear increase was observed in the last 3 years, any DR increased from 8.09% in 2007 to 8.99% in 2014, and DMO from 2% in 2007 to 2.49% in 2014. These increases were more evident in some age groups. For patients with any DR aged 41–50 and 51–60 and for patients with advanced DR aged 41–50, 51–60 and 61–70, the increase was more marked, related to an increase in HbA1c values or to patients treated with insulin.

Conclusions An increase in the incidence of DR and DMO was observed, especially in the younger patients aged between 31 and 70 years. This is linked to bad metabolic control of DM. Our results suggest a greater number of ocular complications in the near future, such as neovascular glaucoma, if these current findings are not addressed.

INTRODUCTION

Currently, more than 200 million patients are estimated to have diabetes, and the number is predicted to rise by over 120% worldwide by 2025,¹ and in Spain by 11.1% by 2030, to as many as 3.886 million inhabitants.² Diabetes mellitus (DM) has become a chronic disease with several complications.³ The most important ocular complication is diabetic retinopathy (DR), a common cause of blindness in Europe.⁴ The DR screening uses the non-mydiatic fundus camera, a cost-effective way of screening the DM population⁵; we have progressively rolled out this screening programme since 2000.^{6–7} In 2007, we extended a screening programme for all our diabetic population. We conducted a study of our population many years ago, which we reported in 2008, regarding the prevalence of DR, the impact of DR screening and its control and an amelioration of the pathophysiology status of patients affected.⁸ However, since 2011, we noticed important increase in the incidence of

any DR, and severe forms of DR and in diabetic macular oedema (DMO), especially in younger patients. The present study aims to explain these findings and to evaluate the changes in DR risk factors through a population-based study of Caucasian patients with DM referred to our Health Care Areas (HCAs).

MATERIALS AND METHODS

Setting

The population of reference is 247 174 inhabitants who visit the general practitioners (GP) in our 16 HCAs. GPs are those who treat patients with DM in our area. The total number of patients with DM registered in our HCAs is 17 792.

Design

A prospective, population-based study, conducted from 1 January 2007 to 31 December 2014. A total of 15 396 patients with DM were screened, and all were registered in our HCAs as patients with DM.

Power of the study

Our epidemiologist estimates the detection of a 95% increase in risk with an accuracy interval of 3%.

Method

Screening for DR was carried out with one 45° field retinography, centred on the fovea. If DR was suspected, a minimum of three retinographies of 45° were taken, according to previous studies.^{9–10} Patients with DR were classified according to international classification.¹¹ In the incidence analysis, we classified the patients as patients with any DR and patients with advanced DR (that include moderate, severe and proliferative DR). Any patient with microaneurysms or exudates in macular area was referred to the hospital and examined by retina specialist to diagnose possible DMO.¹² In all patients with DMO, we performed a fluorescein angiography, and we also performed an optical coherence tomography.

Inclusion criteria

Patients with type 1 and 2 DM censused in our HCAs.

Exclusion criteria

Patients with other specific types of diabetes, and patients with gestational DM.

To cite: Romero-Aroca P, de la Riva-Fernandez S, Valls-Mateu A, et al. *Br J Ophthalmol* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307689



Clinical science

Ethical adherence

The study was carried out in keeping with local ethics committee, *approval no. 13-01-31/proj6*, and in accordance with revised guidelines of the Declaration of Helsinki. The study was approved and supported by *Instituto de Investigaciones Carlos III (IISCI)*, Spain, numbers FI12/01535, June 2013, and FI15/01150 July 2015, and Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) fundus.

Statistical methods

The epidemiological risk factors included in the study were age and gender, type of DM and its treatment, duration of DM, arterial hypertension, levels of glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}) and body mass index (BMI) measured in kg/m² with a cut-off of 30 kg/m, and dyslipidaemia, all data were obtained from family physicians' records.

Incidence was measured for each year of the study using the following formula:

Patients with DR/All patients screened.

The 8-year total incidence was calculated as:

Number of patients with DR over 8 years/Subjects at risk (15 396 patients).

Data evaluation and analysis was carried out using the SPSS V21.0 statistical software package, and $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance.

Descriptive statistical analysis of quantitative data was made by the determination of mean, SD, minimum value, maximum value and the 95% CI. For qualitative data, we used the analysis of frequency and percentage in each category. Differences between those included in analyses were examined using the two samples Student's *t* tests to compare two variables or a one-way analysis of variance (ANOVA) if we were comparing more than two variables. Inferential analysis for qualitative data was made by χ^2 table, and the determination of the Fisher test; and for quantitative data, we used Pearson correlation test for parametric variables. For multivariate statistical analysis of incidence of any DR, advanced DR, DMO and their risk factors, we used the Cox regression model.

RESULTS

In the 8-year period (01 January 2007 to 31 December 2014), a total of 15 396 patients were screened from a total of 17 792 patients with DM. Each patient has been reviewed 3.18 ± 1.11 times over the 8-year follow-up. The year percentage of screened patients is described in *table 1*. According to the retinography technique, 29.5% needed pupil dilation and 1.9% had blurred images and thus required referral to hospital for diagnoses.

Demographic variables of the patients

The sample included more men, which reflects the prevalence of diabetes in the population as a whole. There were no significant differences in the mean age or in age groups. The mean duration of diabetes, link to arterial hypertension and dyslipidaemia, and the presence of higher than 30 kg/m BMI were similar over the 8 years, and differences were not significant in the statistical analysis (*table 1*). According to DM treatment, we observed a change in patients treated by oral hypoglycaemics +insulin, with an increase in this group of patients from 7.7% in 2007 to 8.9% in 2014. Inversely, the patients treated only with insulin decreased from 8.8% in 2007 to 7.7% in 2014; due to the new development of oral hypoglycaemic agents, the

observed differences in their use linked to insulin are significant in the statistical analysis with p values < 0.001 .

Study of incidence of any DR

The yearly mean incidence value of $8.37 \pm 2.19\%$ (8.09%–8.99%), with an 8-year total incidence of 24.05%. *Table 2* and *figure 1* show a clear change with an increase from 8.09% in 2007 to 8.99% in 2014. These differences were significant when applied to one-way ANOVA, $p < 0.001$, 95% CI 8.02 to 8.74. The multivariate survival analysis of any DR, using the Cox regression, shows that independent risk factors are male gender ($p < 0.001$, aHR: 0.67, 95% CI 0.54 to 0.84), high HbA_{1c} levels ($p < 0.001$, aHR: 1.32, 95% CI 1.25 to 1.41), insulin treatment ($p < 0.001$, aHR: 2.55, 95% CI 1.96 to 3.32), duration of DM ($p < 0.001$, aHR: 1.03, 95% CI 1.01 to 1.05) and arterial hypertension ($p = 0.006$, aHR: 0.59, 95% CI 0.44 to 0.73).

Study of advanced DR

The yearly mean value of $2.64 \pm 0.15\%$ (2.48%–2.88%), with an 8-year total incidence of 4.17%. The survival analysis shows that the independent risk factors include male gender ($p = 0.018$, aHR: 0.52, 95% CI 0.30 to 0.89), high HbA_{1c} levels ($p < 0.001$, aHR: 1.42, 95% CI 1.25 to 1.62), insulin treatment ($p < 0.001$, aHR: 5.62, 95% CI 3.27 to 9.65) and arterial hypertension ($p = 0.032$, aHR: 0.51, 95% CI 0.28 to 0.94).

Incidence of DMO

The yearly mean incidence value of $2.19 \pm 0.18\%$ (2%–2.49%), with an 8-year total incidence of 6.36%. The incidence increased from 2% in 2007 to 2.49% in 2014, (*table 2*). These differences were significant when applying one-way ANOVA, $p < 0.001$ 95% CI 2.03 to 2.35.

In survival analysis for total DMO using the Cox regression analysis, independent risk factors include male gender ($p < 0.001$, aHR: 0.84, 95% CI 0.78 to 1.12), high HbA_{1c} levels ($p < 0.001$, aHR: 1.09, 95% CI 1.06 to 1.12), the insulin treatment ($p = 0.007$, aHR: 1.21, 95% CI 1.05 to 1.41), arterial hypertension ($p < 0.001$, aHR: 0.62, 95% CI 0.56 to 0.69), DM duration ($p < 0.001$, aHR: 0.96, 95% CI 0.95 to 0.97) and dyslipidaemia ($p < 0.001$, aHR: 1.16, 95% CI 1.97 to 1.26).

Analysis of DR changes according to age of patient

In order to explain the changes observed, we examined the patients' age classified according to 10-year groups. *Figure 2* shows the changes in the mild-DR group, in which the increase in the 41–50 and 51–60 10-year groups is evident. Next, we analysed the changes in the group of patients with advanced DR, and *figure 3* shows the changes over the 8 years of the study. It is clear that 41–50, 51–60 and 61–70 age groups increased.

The study of risk factors of any DR adjusted by age groups, was statistically significant for high HbA_{1c} levels ($p = 0.001$, aHR: 3.01, 95% CI 1.59 to 5.71) and insulin treatment ($p = 0.006$, aHR: 1.28, 95% CI 1.07 to 1.54). For advanced DR by age group, only the high HbA_{1c} levels ($p = 0.006$, aHR: 1.12, 95% CI 1.03 to 1.21) were significant. And finally for DMO, adjusted by age group, only the high HbA_{1c} levels ($p = 0.002$, aHR: 1.75, 95% CI 1.23 to 2.48) were significant.

DISCUSSION

We have conducted a population-based study with a total of 15 396 Caucasian patients with DM, screened with a mean of 3.18 ± 1.11 visits during an 8-year follow-up. The sample

Table 1 Descriptive values of the sample

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Significance
Total of patients with diabetes screened	5027 (32.65%)	4989 (32.40%)	5312 (34.50%)	5367 (34.86%)	5276 (34.22%)	6337 (41.16%)	5623 (36.52%)	6125 (34.42%)	
Type 1 DM	117 (2.33)	116 (2.32)	121 (2.28)	124 (2.31)	121 (2.29)	144 (2.27)	129 (2.29)	142 (2.31)	p=0.925
Gender	2881 (57.31%)	2802 (56.16%)	2890 (54.41%)	3007 (56.03%)	2933 (55.60%)	3594 (56.72%)	3131 (55.69%)	3511 (57.33%)	p=0.996
Men	64.74±12.39 (6-91)	66.32±12.46 (6-92)	65.45±12.62 (6-94)	65.73±11.88 (6-96)	65.44±12.45 (7-94)	65.34±12.42 (5-96)	65.94±11.60 (8-94)	65.90±12.04 (6-95)	p=0.121
Age groups									
<30	24 (0.49%)	35 (0.69%)	33 (0.62%)	29 (0.54%)	32 (0.60%)	43 (0.68%)	35 (0.62%)	40 (0.64%)	
31-40	120 (2.39%)	122 (2.44%)	116 (2.18%)	126 (2.34%)	127 (2.40%)	150 (2.37%)	124 (2.21%)	131 (2.14%)	
41-50	401 (7.99%)	445 (8.91%)	451 (8.49%)	475 (8.85%)	452 (8.56%)	538 (8.59%)	482 (8.57%)	530 (8.66%)	
51-60	951 (18.91%)	893 (17.90%)	1055 (19.86%)	1014 (18.9%)	1040 (19.71%)	1242 (19.60%)	1107 (19.69%)	1238 (20.22%)	
61-70	1530 (30.43%)	1536 (30.78%)	1640 (30.89%)	1561 (29.1%)	1625 (30.79%)	1915 (30.22%)	1698 (30.19%)	1788 (29.19%)	
71-80	1506 (29.95%)	1492 (29.30%)	1590 (29.93%)	1656 (30.86%)	1584 (30.02%)	1897 (29.93%)	1734 (30.83%)	1897 (30.97%)	
>80	494 (9.84%)	466 (9.34%)	427 (8.03%)	505 (9.4%)	416 (7.88%)	552 (8.7%)	443 (7.88%)	501 (8.18%)	p=0.998
Diabetes duration, in years	8.37±6.92 (1-54)	8.66±6.78 (1-50)	8.57±6.12 (1-60)	8.23±6.81 (1-56)	8.29±6.56 (1-54)	8.23±6.82 (1-58)	8.28±6.11 (1-57)	8.34±6.83 (1-59)	p=0.302
Diet	900 (17.9%)	963 (19.3%)	993 (18.7%)	982 (19.3%)	1012 (18.8%)	1045 (16.5%)	1005 (16.9%)	1090 (18.5%)	
O	3298 (65.6%)	3213 (64.4%)	3469 (65.3%)	3521 (64.6%)	3403 (64.9%)	4265 (67.3%)	3706 (66.9%)	4018 (64.9%)	
O+I*	387 (7.7%)	379 (7.6%)	420 (7.9%)	440 (8.2%)	449 (8.5%)	539 (8.5%)	484 (8.6%)	545 (8.9%)	
I*	442 (8.8%)	434 (8.7%)	430 (8.1%)	424 (7.9%)	412 (7.8%)	488 (7.7%)	428 (7.6%)	472 (7.7%)	p=0.171*
Arterial hypertension	1413 (28.12%)	1462 (29.32%)	1608 (30.27%)	1536 (28.63%)	1537 (29.13%)	1796 (28.34%)	1600 (28.45%)	1761 (28.75%)	p=0.171
Dyslipidaemia	1967 (39.12%)	2003 (40.15%)	2070 (38.97%)	2183 (40.67%)	2109 (39.97%)	2546 (40.17%)	2156 (38.33%)	2412 (39.38%)	p=0.332
BMI>30	1967 (50.12%)	2484 (49.78%)	2727 (51.33%)	2653 (49.43%)	2640 (50.04%)	3038 (47.94%)	2780 (49.43%)	3024 (49.37%)	p=0.216
Mean level of HbA _{1c}	7.38±1.50 (3.90-14.10)	6.90±1.27 (4.37-12.05)	7.07±1.71 (3.80-15.00)	7.49±1.56 (4.50-14.60)	7.30±1.51 (4.00-15.50)	7.64±1.51 (4.30-15.80)	7.65±1.41 (4.30-15.80)	7.61±1.43 (4.10-15.60)	p<0.001
HbA _{1c} **									
<30	7.11±2.08	7.27±1.57	7.43±1.76	9.24±2.32	8.39±2.36	9.43±2.39	8.16±1.45	8.90±2.02	p=0.045
31-40	7.59±1.66	7.11±1.87	7.74±1.27	8.73±2.28	8.07±1.11	8.17±1.95	8.59±2.10	8.05±1.99	p=0.021
41-50	7.35±1.74	7.32±1.59	7.20±1.76	8.59±1.32	8.15±1.90	8.09±1.85	8.75±1.79	8.83±1.79	p=0.006
51-60	7.34±1.45	7.01±1.35	7.14±1.72	7.88±1.48	8.21±1.78	8.38±1.74	8.39±1.60	8.65±1.52	p<0.001
61-70	7.30±1.55	7.39±1.29	7.16±1.61	7.27±1.47	7.79±1.19	8.23±1.33	8.19±1.37	8.19±1.37	p<0.001
71-80	7.17±1.32	7.19±1.17	7.14±1.86	7.14±1.33	7.77±1.37	7.28±1.24	7.05±1.27	7.21±1.29	p=0.503
>80	7.38±1.07	7.11±1.17	7.16±1.47	7.45±1.23	7.31±1.47	7.45±1.33	7.56±1.27	7.35±1.83	p=0.172

The values are compared between groups using the one-way ANOVA. O+I*: Differences between O+I* alone are significant, with a p value <0.001, due to a change in the use of combined drugs. HbA_{1c} **: mean HbA_{1c} in each age groups. Diet*: treatment of diabetes; I*, insulin treatment; O, oral hypoglycaemics agents.

Clinical science

Table 2 Total of patients screened each year and incidence of diabetic retinopathy (DR) and each type

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Significance
Total of patients with diabetes screened	5027 (32.65%)	4989 (32.40%)	5312 (34.50%)	5367 (34.86%)	5276 (34.22%)	6337 (41.16%)	5623 (36.52%)	6125 (34.42%)	p=1.402
Total DR	407 (8.09%)	402 (8.06%)	428 (8.06%)	432 (8.05%)	426 (8.07%)	556 (8.77%)	502 (8.92%)	551 (8.99%)	p<0.001
Classification of DR									
Mild DR	349 (6.94%)	344 (6.89%)	368 (6.92%)	377 (7.02%)	363 (6.88%)	441 (6.96%)	397 (7.06%)	432 (7.05%)	p<0.001
Moderate DR	33 (0.65%)	32 (0.64%)	33 (0.62%)	31 (0.58%)	33 (0.62%)	64 (1%)	67 (1.14%)	65 (1.06%)	p<0.001
Severe DR	24 (0.48%)	26 (0.52%)	26 (0.49%)	24 (0.48%)	30 (0.57%)	47 (0.74%)	43 (0.76%)	46 (0.75%)	p<0.001
Proliferative DR	1 (0.02%)	No cases	1 (0.02%)	No cases	No cases	4 (0.06%)	5 (0.08%)	8 (0.13%)	p<0.001
Diabetic macular oedema (DMO) study									
Total DMO	104 (2.00%)	101 (2.02%)	112 (2.11%)	114 (2.12%)	110 (2.08%)	150 (2.36%)	135 (2.40%)	153 (2.49%)	p<0.001
Extrafoveal DMO	39 (0.75%)	35 (0.72%)	43 (0.84%)	37 (0.69%)	38 (0.72%)	58 (0.92%)	48 (0.86%)	59 (0.96%)	p<0.001
CSMO*	65 (1.25%)	66 (1.25%)	69 (1.27%)	77 (1.43%)	72 (1.36%)	92 (1.44%)	87 (1.54%)	94 (1.53%)	p<0.001
Ratio CSMO/Extrafoveal DMO	1.66	1.8	1.51	2.07	1.88	1.56	1.79	1.64	p=0.142

The values are compared between groups using the one-way ANOVA.
CSMO*, clinically significant macular oedema.

represents 86.53% of a total of 17 792 patients with DM in our HCAs. Our results demonstrate that the mean yearly incidence of any DR was of $8.37 \pm 2.19\%$ (8.09%–8.99%). We observed that incidence remained stable between 2007 (8.09%) and 2011 (8.11%), and the most important change was observed before 2011, with an incidence of 8.77% in 2012, 8.92% in 2013 and 8.99% in 2014. These changes are similar in advanced DR and DMO.

Considering the risk factors for developing DR, our results corroborate: male gender, long duration of DM, arterial hypertension and bad metabolic glycaemia control evaluated by HbA1c levels, and insulin treatment.¹³ It is difficult to compare the present study with other studies because the methods and the follow-up times vary.¹⁴ Screening by non-mydriatic fundus camera is the same as that used by the National Health Service in the UK. The results obtained in England,¹⁵ Wales¹⁶ and Scotland¹⁷ showed a high initial prevalence of DR (20.5%, 30.8% and 37.3%, respectively). In England, the yearly incidence of any DR was 8.14% and 2.4% for DMO, similar to our study, 8.37% and 2.19%, respectively. In Wales, the yearly

incidence of any DR was 6.659%, which was lower, but in that study the authors included the referable DR, with a cumulative incidence of 1.164% after 4 years. We do not have that data in our study, but if we calculate the incidence of similar referable-DR patients at 4 years since 2007, our data is similar, at 1.11%. In Scotland, we can compare the incidence of DMO. Maculopathy was present in 2.58% of patients in 2006, increasing to 3.13% in 2010. Our results are similar, with a mean yearly incidence of $2.19 \pm 0.18\%$ (2%–2.49%).

The increase in incidence of DR over the last 3 years of our study is surprising. We attended more patients with severe forms of DR for treatment in our hospital, and the treated patients were younger before. These increases in incidence of any DR, advanced DR and DMO disagree with previously published studies by our research group, in which we reported stabilisation in the numbers of DR sufferers in our country. In 2007,⁶ we published a cross-sectional study, in which we reported a decrease in the prevalence of DR in type 2 DM, from 39.41% in 1993 to 26.11% in 2007. This value was according to observed data in Spain,^{18 19} and also to the

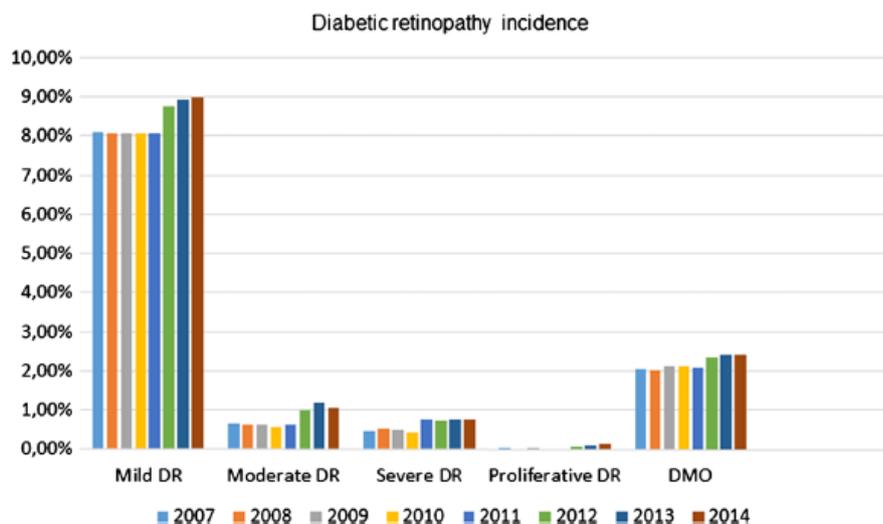
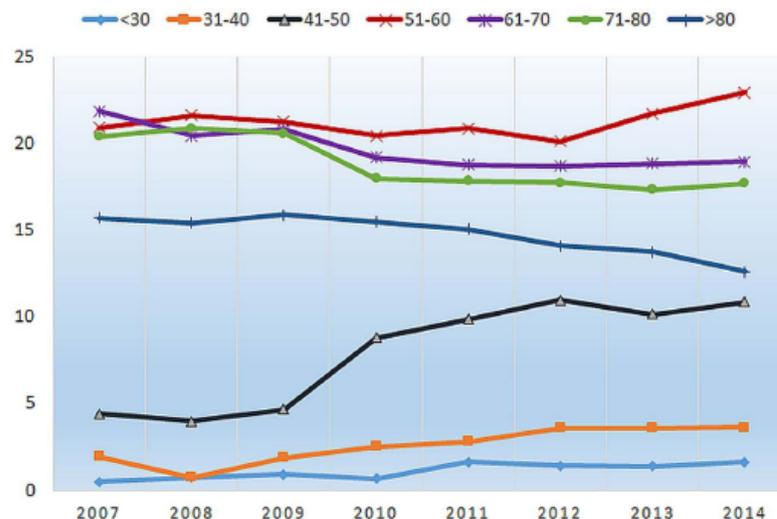


Figure 1 Incidence of diabetic retinopathy and macular oedema, from 2007 to 2014 in our Health Care Areas. DR, diabetic retinopathy; DMO, diabetic macular oedema.

Figure 2 Changes in the incidence of any DR, according to 10-year age groups. Data obtained for yearly ratio: number of any DR/number of total DR. There is an evident increase in the 41–50 and 51–60 groups. DR, diabetic retinopathy.



Wisconsin study published in 2013, a study that compared the results of prevalence over the 2007–2011 period, against the 1980–1996 period. In that study, LeCaire *et al*,^{20, 21} demonstrated a decrease in any DR, and severe DR in a type 1 diabetes cohort, a decrease that corresponded to a better control of DM and lower HbA1c levels in the most recent cohort with $8.0 \pm 1.5\%$ against the initial $9.3 \pm 1.7\%$ levels. In our country, the prevalence values of DR were stable throughout the first decade of this century with a small decrease in the incidence of DR. In other parts of Spain, the prevalence of DR remained stable, with lower levels than in other countries,²² but since 2010 the DR incidence has increased, especially in the DR forms that cause a loss of sight. We therefore decided to analyse our data more accurately and found that any DR increased selectively in some age groups, surprisingly, in the 41–50 and 51–60 age groups (figure 2). Furthermore, patients aged 31–40 also have small but evident increase in DR. We also analysed the incidence of advanced DR, and it showed an increase in the 31–40, 41–50, 51–60 and 61–70 age groups (figure 3). On that evidence, we decided to analyse the DR

risk factors according to age, and the results were surprising. The high levels of HbA1c are evident in some age groups since 2011 (table 1), these age groups are also the groups with higher uses of insulin treatment. For us, it was evident that the patients become more relaxed in their metabolic control of diabetes in these age groups, with a corresponding high percentage of ocular complications. Currently, we do not know why that happens. It is worrying that the increases are affecting the youngest patients, and in the most advanced forms that causes a loss of sight through DMO, the most important cause of sight loss in patients with diabetes.

The limitations in our study included that the statistical analysis of 8-year total incidence was not the same as cumulative incidence because at baseline and at final study, not all DM were screened; only at 2.5 years, we can include all the subjects at risk. Weaknesses include the use of only one retinography in a screening programme can reduce the number of patients diagnosed with DR. Also the severity scale could vary if we use wide-field image techniques, and the number of patients with advanced DR can increase. The number of patients who developed proliferative

Figure 3 Changes in the incidence of the advance DR, according to age group. Data obtained for yearly ratio: number of advanced DR each decade/ number of total DR. There is an evident increase in 31–40, 41–50, 51–60 and 61–70 groups. DR, diabetic retinopathy.



Clinical science

DR is small and can bias the statistical analysis and finally in DMO diagnoses, screening with retinographies means that case of DMO can be underdiagnosed. The DMO study demonstrated that the high levels of HbA1c, arterial hypertension, dyslipidaemia and DM duration, which are well-known risk factors in its development.²³ We are aware that renal status is another important risk factor, such as the presence of microalbuminuria or renal flow rate.^{24–25} We did not include this in the present study because we did not have a sufficient number of patients with that data. Also, the term dyslipidaemia is a generalisation of lipid status and the levels of different cholesterol can give us more information about which fraction might be implicated in the development of DMO, but we have few patients with that data.

In conclusion, the present study is highly representative of our DM population, the strengths of the present study are the sample size and the number of visits that each patient attended (3.18 ± 1.11), and incidence values of DR and DMO obtained are certainly representative, so the increase in these ocular diseases can be true and perhaps extrapolated to other populations in our country. The increase in younger patients is an important consideration, related to bad metabolic control of DM. As a reflection on the results, we can say that if our results are confirmed by other studies in different populations, we can expect in future that we will have to treat a lot of complications related to DR, such as tractional retinal detachment or neovascular glaucoma, and we can expect a new wave of patients with blindness and low vision.

Acknowledgements We thank all the general practitioners in our area who helped us to implement the new screening system using the non-mydriatic fundus camera and our camera technicians for their work and interest in the diabetes screening.

Contributors PRA contributed to study conception and design, collected research data carried out the statistical revision, elaborated the Discussion and wrote and edited the manuscript. SRF contributed to study conception and design, contributed to ophthalmological data collection, diagnosed diabetic macular oedema, carried out the laboratory procedures, elaborated the Discussion and made a critical review. AVM contributed to study design, and to the statistical analysis, interpreted the research data, made a critical review and reviewed the translation. RSA contributed to study conception and design, contributed to diabetes mellitus data collection, realised retinographies and interpreted the research data and aids to write the manuscript. AMR contributed to study design, and the statistical analysis, research data interpretation and contributed to the interpretation of the study findings. NS contributed to ophthalmological data collection, realised ophthalmic retinographies and OCT procedures and interpreted the research data. All authors contributed to final approval of the version to be published.

Funding The study was approved and supported by *Instituto de Investigaciones Carlos III (IISCI)*, Spain, numbers F12/01535, June 2013, and F15/01150 July 2015.

Competing interests None declared.

Ethics approval Local ethics committee of Hospital Universitari Sant Joan de Reus, approval no. 13-01-31/proj6.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

REFERENCES

- 1 International Diabetes federation. *IDF DIABETES ATLAS, 6TH Edition*. Brussels, Belgium. 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- 2 Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4–14.
- 3 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000;23:54–519.
- 4 Bourne RR, Jonas JB, Flaxman SR, et al. Vision loss expert group of the global burden of disease study. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990–2010. *Br J Ophthalmol* 2014;98:629–38.
- 5 Jones S, Edwards RT. Diabetic retinopathy screening: a systematic review of the economic evidence. *Diabet Med* 2010;27:249–56.
- 6 Romero P, Sagarra R, Ferrer J, et al. The incorporation of family physicians in the assessment of diabetic retinopathy by non-mydriatic fundus camera. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88:184–8.
- 7 Romero-Aroca P, Sagarra-Alamo R, Basora-Gallisa J, et al. Prospective comparison of two methods of screening for diabetic retinopathy by nonmydriatic fundus camera. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1481–8.
- 8 Romero-Aroca P, Fernández-Balart J, Baget-Bernaldiz M, et al. Changes in the diabetic retinopathy epidemiology after 14 years in a population of Type 1 and 2 diabetic patients after the new diabetes mellitus diagnosis criteria and a more strict control of the patients. *J Diabetes Complicat* 2008;23:229–38.
- 9 Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, et al. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1995;38:437–44.
- 10 Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIV. Ten year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217–28.
- 11 Wilkinson CP, Ferris FL III, Klein RE, et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677–82.
- 12 ETDRS. Detection of diabetic macular oedema study n°5. *Ophthalmology* 1989;96:746–51.
- 13 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al., Meta-Analysis for Eye Disease [META-EYE] Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556–64.
- 14 Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, et al. Di@betes study group. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@betes Study. *Diabetologia* 2012;55:88–93.
- 15 Jones CD, Greenwood RH, Misra A, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based screening program in England. *Diabetes Care* 2012;35:592–6.
- 16 Thomas RL, Dunstan F, Luzio SD, et al. Incidence of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus attending the Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales: retrospective analysis. *BMJ* 2012;344:e874.
- 17 Looker HC, Nyangoma SO, Cromie DT, et al. Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group; Scottish Diabetic Retinopathy Collaborative. Rates of referable eye disease in the Scottish National Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Br J Ophthalmol* 2014;98:790–5.
- 18 Andonegui J, Zurutuza A, de Arcelus MP, et al. Diabetic retinopathy screening with non-mydriatic retinography by general practitioners: 2-year results. *Prim Care Diabetes* 2012;6:201–5.
- 19 Santos-Bueso E, Fernández-Vigo J, Fernández-Pérez C, et al. Prevalencia de retinopatía diabética en la Comunidad Autónoma de Extremadura: 1997–2001 (Proyecto Extremadura para Prevención de la Ceguera). *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005;80:187–94.
- 20 LeCaire TJ, Palta M, Klein R, et al. Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes: comparing findings from the wisconsin diabetes registry study and the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2013;36:631–7.
- 21 LeCaire T, Palta M, Zhang H, et al. Lower-than-expected prevalence and severity of retinopathy in an incident cohort followed during the first 4–14 years of type 1 diabetes: the Wisconsin Diabetes Registry Study. *Am J Epidemiol* 2006;164:143–50.
- 22 Rodríguez-Poncelas A, Miravet-Jiménez S, Casellas A, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from retinal photographs in Catalonia (Spain). *Br J Ophthalmol* 2015;99:1628–33.
- 23 Romero-Aroca P. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. *Diabetes Care* 2010;33:2484–5.
- 24 Sasongko M, Wong T, Nguyen T, et al. Novel versus traditional risk markers for diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2012;55:666–70.
- 25 Man RE, Sasongko MB, Wang JJ, et al. The association of estimated glomerular filtration rate with diabetic retinopathy and macular oedema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:4810–16.

Downloaded from <http://bjo.bmj.com/> on November 22, 2016 - Published by group.bmj.com



Changes observed in diabetic retinopathy: eight-year follow-up of a Spanish population

Pedro Romero-Aroca, Sofia de la Riva-Fernandez, Aida Valls-Mateu, Ramon Sagarra-Alamo, Antonio Moreno-Ribas and Nuria Soler

Br J Ophthalmol published online January 14, 2016

Updated information and services can be found at:

<http://bjo.bmj.com/content/early/2016/01/14/bjophthalmol-2015-307689>

-
- These include:*
- References** This article cites 24 articles, 9 of which you can access for free at: <http://bjo.bmj.com/content/early/2016/01/14/bjophthalmol-2015-307689#BIBL>
- Open Access** This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
- Email alerting service** Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

-
- Topic Collections** Articles on similar topics can be found in the following collections
- [Open access](#) (236)
 - [Retina](#) (1602)
 - [Epidemiology](#) (1066)
 - [Public health](#) (476)
 - [Angle](#) (1005)
 - [Glaucoma](#) (987)
 - [Intraocular pressure](#) (1001)

Notes

To request permissions go to:
<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:
<http://group.bmj.com/subscribe/>

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabética

Sofia de la Riva fernández

PUBLICACIÓN 2

Cost of diabetic retinopathy and macular oedema in a population. An eight year follow

up.

Pedro Romero-Aroca, Sofia De La Riva-Fernández , Aida Valls-Mateu Ramon

Sagarra-Alamo , Antonio Moreno-Ribas , Nuria Soler, Domenec Puig

Artículo publicado en BMC Ophthalmology 16:136, DOI: 10.1186/s12886-016-0318-x

Índice de impacto (SCI/SSCI): JCR 1.238

Cuartil i área (SCI/SSCI): JCR Quartil 2 ophthalmology

Coste de la retinopatía diabética (RD) y edema macular (EM) en una población, con ocho años de seguimiento

La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud pública a nivel mundial con más de 200 millones de personas diagnosticadas desde 2010. Las cifras son preocupantes, y se estima que el número de pacientes afectados aumentará en un 62% en 2025, en relación a las cifras de 1995.

La retinopatía diabética (RD) es la causa más importante de pérdida de visión en Europa.

Para el diagnóstico de la retinopatía diabética, utilizamos cámaras no midriáticas para la realización de retinografías y la telemedicina. Obviamente, el uso de estos programas de cribado tiene un coste para el sistema de salud público que depende del número de pacientes diagnosticados de RD y de la frecuencia del cribado. Además, la expansión de los programas de cribado en los pacientes con complicaciones oculares, como el edema macular diabético (EMD), ha aumentado el coste total de los tratamientos.

Por todo lo anteriormente expuesto, el objetivo del presente trabajo ha sido determinar el coste que ha representado la RD para nuestro sistema de salud pública desde 2007 hasta 2014, incluyendo tanto el cribado como el coste del diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Para la realización del estudio se incluyeron 15.346 pacientes diabéticos, representando el 86,53% de toda población diabética de referencia. Se realizó un estudio prospectivo desde enero de 2007 hasta diciembre de 2014, y se incluyeron todos los pacientes diabéticos que acudieron a cribado durante ese periodo.

La clasificación de los pacientes utilizada en el estudio fue la siguiente:

- 1) *No retinopatía diabética (no diabetic retinopathy o No-DR).*
- 2) *Cualquier forma de retinopatía diabética (nivel 20-35 del ETDRS) (any-diabetic retinopathy o any-DR).*
- 3) *Retinopatía diabética que afecta a la visión (nivel 43 ó peor del ETDRS) (Sight-threatening diabetic retinopathy o STDR).*
- 4) *Maculopatía diabética que afecta a la visión (Sight-threatening diabetic maculopathy o STM).*

Se evaluó el coste de las visitas, exploraciones e intervenciones llevadas a cabo por cada paciente durante los 8 años de seguimiento.

Para el análisis de costes se utilizó el modelo Harkov con el programa estadístico TreeAge Pro 6.0, mostrando una sensibilidad del 90.2% para RD y una especificidad del 98.6%. Los costes se estandarizaron utilizando los datos publicados en el Departamento de Salud de Cataluña, considerando los costes de farmacia, material quirúrgico y profesionales sanitarios invertidos en el Hospital Universitario Sant Joan de Reus.

El análisis de datos se realizó en tres pasos:

- 1) Comparar el coste de 2.5 años del programa de cribado con el coste anual.
- 2) Evaluar el coste del diagnóstico y tratamiento de RD en nuestro Hospital.
- 3) Análisis del coste-utilidad del tratamiento del EMD, centrándonos en el uso de fármacos anti-VEGF.

El análisis de datos se realizó mediante un programa SPSS 22.0, considerando $p < 0,05$ como significativa.

Los resultados más relevantes del estudio fueron los siguientes:

- Los 15.396 pacientes fueron cribados una media de 3.18 ± 1.1 veces a lo largo de los ocho años de seguimiento, por lo que el cribado se llevó a cabo cada 2,5 años.
- La media de pacientes que acudió a cribado anualmente fue de 5507 ± 491.0 , siendo el porcentaje del 35.09%. La mayoría de pacientes eran hombres.
- La edad media de pacientes sin RD fue de 65.66 ± 12.23 años, de pacientes del grupo *any-DR* fue de 63.91 ± 11.85 , de pacientes STDR de 61.48 ± 10.91 y de pacientes con EMD de 60.67 ± 10.37 años.
- La incidencia a lo largo del seguimiento en pacientes del grupo *any-RD* fue de 24.12%, en pacientes con STDR el 7.59% y en EMD el 6.36% (Tabla 1).

- Los costes del cribado de RD se mantuvieron estables desde 2007 hasta 2014. El coste medio fue de $223,568 \pm 20,956$ €, y el coste anual por paciente de 40.53 ± 1.21 € (Tabla 2).
 - El coste del cribado actual (2,5 años) en pacientes *any* DR fue de 482.32€ con una QALY (quality adjusted life year) o AVAC (años ganados ajustados por calidad de vida) de 11.28. Con un cribado anual, la QALY aumentaría en un 0.77 con un coste de 1347.89€. En un paciente con STDR ó EMD la QALY aumentaría 0.6 y 0.44 respectivamente si el cribado fuera anual (Tabla 3).
 - En la tabla 4 se muestran los costes del diagnóstico y tratamiento en pacientes con RD por cada año de seguimiento, y la tabla 5 refleja el análisis del coste y tratamiento en pacientes con RD.
 - En relación al coste-utilidad del diagnóstico y tratamiento del EMD, se formaron dos grupos para el análisis de datos:
 - Grupo1: Pacientes tratados con láser focal ó rejilla (2007-2010), que mostraron un coste medio anual de $777,09 \pm 49,45$ € por paciente.
 - Grupo2: Pacientes tratados con anti-VEGF intravítreos (2011-2014), que mostraron un coste medio anual de $7153,62 \pm 212,15$ € por paciente.
- El grupo 1 tuvo una ganancia media de agudeza visual (AV) después del tratamiento con láser de $0,68 \pm 1,78$ (-11 a 6 letras) en relación al grupo 2 en tratamiento con fármacos intravítreos con una ganancia media de $6,84 \pm 3,22$ (0 a 10 letras).

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que un cribado con un intervalo de 2,5 años es coste-efectivo para nuestra población de referencia. Por otro lado, un cribado anual no mejoraría el manejo de los pacientes diabéticos.

En pacientes con retinopatía diabética que afecta a la visión o edema macular diabético los resultados no son concluyentes, ya que estos pacientes tienen baja visión y acuden antes a cribado que otros pacientes con retinopatías más moderadas. Además, estos pacientes tienen un perfil metabólico alterado, por lo que requieren una atención más generalizada por su médico de atención primaria.

Nuestros resultados reflejan un aumento de costes en el tratamiento de la RD desde 2007 hasta 2014, que podría ser explicado por el aumento de formas más severas de RD debidas a un peor control metabólico en los últimos años. Por último, resaltar el papel de los anti-VEGF en el tratamiento del EMD. Los fármacos intravítreos han reemplazado el tratamiento con láser del EMD desde el año 2011. Los nuevos tratamientos tienen un coste medio más alto, pero son más efectivos en relación a la ganancia de AV. Su coste-utilidad queda probada por los datos estadísticos.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Cost of diabetic retinopathy and macular oedema in a population, an eight year follow up



Pedro Romero-Aroca^{1,6*}, Sofia de la Riva-Fernandez¹, Aida Valls-Mateu², Ramon Sagarra-Alamo^{3,4,5}, Antonio Moreno-Ribas², Nuria Soler¹ and Domenech Puig²

Abstract

Background: Prospective, population-based study of an 8-year follow up.

To determine the direct cost of diabetic retinopathy [DR], evaluating our screening programme and the cost of treating DR, focusing on diabetic macular oedema [DMO] after anti-vascular endothelial growth factor [anti-VEGF] treatment.

Methods: A total of 15,396 diabetes mellitus [DM] patients were studied. We determined the cost-effectiveness of our screening programme against an annual programme by applying the Markov simulation model. We also compared the cost-effectiveness of anti-VEGF treatment to laser treatment for screened patients with DMO.

Results: The cost of our 2.5-year screening programme was as follows: per patient with any-DR, €482.85 ± 35.14; per sight-threatening diabetic retinopathy [STDR] patient, €1528.26 ± 114.94; and €1826.98 ± 108.26 per DMO patient. Comparatively, an annual screening programme would result in increases as follows: 0.77 in QALY per patient with any-DR and 0.6 and 0.44 per patient with STDR or DMO, respectively, with an incremental cost-effective ratio [ICER] of €1096.88 for any-DR, €4571.2 for STDR and €7443.28 per DMO patient. Regarding diagnosis and treatment, the mean annual total cost per patient with DMO was €777.09 ± 49.45 for the laser treated group and €7153.62 ± 212.15 for the anti-VEGF group, with a QALY gain of 0.21, the yearly mean cost was €7153.62 ± 212.15 per patient, and the ICER was €30,361.

Conclusions: Screening for diabetic retinopathy every 2.5 years is cost-effective, but should be adjusted to a patient's personal risk factors. Treatment with anti-VEGF for DMO has increased costs, but the cost-utility increases to 0.21 QALY per patient.

Keywords: Diabetic retinopathy, Diabetic macular oedema, Telemedicine, Cost of diabetic macular oedema, Cost of diabetic retinopathy screening

Background

Diabetes mellitus [DM] is defined as a group of metabolic diseases whose common feature is an elevated blood glucose level [hyperglycaemia]. DM is a major health problem worldwide; by 2010 more than 200 million people had been diagnosed with diabetes and is

predicted to increase by 62 % over the period 1995 to 2025 [1]. Diabetic retinopathy [DR] is DM microangiopathy in the retina, which is the most common cause of blindness in Europe [2]. To diagnose DR, the use non-mydriatic fundus retinography and telemedicine [3]. A screening programme obviously brings with it a cost to the public health system [4] that depends on the number of patients diagnosed with DR and the frequency of screening. The expansion of screening programmes that can diagnose patients with further ocular complications, such as diabetic macular oedema [DMO] has brought with it an increase in the overall cost of treatment. In the present study, we determine the direct cost of DR to our Health Care Area [HCA] between 2007 and 2014,

* Correspondence: romeropere@gmail.com; promero@grupsgassa.com
Supported by: This study was funded by the research projects FI12/01535 June 2013, and FI15/01150 Jul 2015 [Instituto de Investigaciones Carlos III [ISCIII] of Spain] and "Fondo Europeo de Desarrollo Regional" [FEDEER].

¹Ophthalmology Service, University Hospital Sant Joan, Institut de Investigació Sanitària Pere Virgili [ISPV], University Rovira and Virgili, Reus, Spain

⁶Hospital Universitario Sant Joan, Avenida. Doctor. Josep Laporte 2, 43204 Reus, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 The Author(s). **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

including screening and the cost of diagnosis and treatment of those patients who had DR and DMO, focusing on the impact of that cost and the cost of the more recent anti-VEGF treatment.

Methods

A population of 15,396, Caucasian, DM patients, which is 86.53 % [15,396/17,792] of all DM patients in our HCAs, were evaluated over an 8-year follow-up period. Our population is homologous with other areas in Spain.

Study design

A prospective, population-based study, conducted from 1st January 2007 to 31st December 2014. All diabetes patients screened annually within this period were included in the study.

The inclusion criteria were: patients with diabetes mellitus type 1 or 2 referred to our HCAs, the screening programme include the detection of DM patients by Family Physicians, who send the patients to non-mydiatic fundus camera unit, patients with HbA1c >7 %, insulin treatment or DM duration >10 years, are focused as high risk patients.

The exclusion criteria were: patients with other specific types of diabetes, those with gestational DM and patients with DR who live outside our HCA.

Methods

We evaluated the cost of visits, examinations and interventions carried out for each patient during the 8-year follow-up. The classification used in the present study, taking into account an eye with a high level of DR, is: [i] no diabetic retinopathy [No-DR], [ii] any diabetic retinopathy [level 20 to 35 of ETDRS] [any-DR], [iii] sight-threatening diabetic retinopathy, defined as level 43 retinopathy or worse by the ETDRS [STDR], and/or [iv] sight-threatening maculopathy [STM]. DMO was classified as 'extrafoveal' or 'clinically significant [CSMO]' according to the ETDRS classification.

Statistical methods

For the cost analysis, we used the Markov model with TreeAge Pro 6.0 statistical software. The sensitivity of our study was 90.2 % for DR, and the specificity was 98.6 %. Costs were standardized using data published by the Health Department of Catalonia [*CatSalut*] and the costs of pharmaceuticals, surgery material [5] and health staff spending of *Hospital Universitari Sant Joan*. In the present study we determined only direct costs. An annual 3 % discount rate was applied for future costs and utilities, consistent with the standard UK approach. The analysis was calculated in three steps: [i] a comparison of the cost of a 2.5-year screening programme with the

cost of an annual programme, [ii] an evaluation of the cost of diagnosis and treatment of DR at the hospital, [iii] an analysis of the DMO treatment cost-utility, focusing on the inclusion of anti-VEGF drugs.

Our DR screening programme was evaluated by a cost-effectiveness study, comparing the current 2.5-year programme to a theoretical annual programme. Quality-adjusted life-years [QALYs] were used as the primary model outcome measure, using visual acuity as related time-trade off data for evaluating utility, and using life expectancy statistics for Spain in DM patients [78 years]. We also determined the incremental cost-effective ratio [ICER] in the analysis of annual costs against the cost of our current 2.5-year programme [6]. The rates of progression of DR is according to the meta-analysis of Wong et al., [7].

The cost of DMO [only CSMO type] treatment with anti-VEGF intravitreal drugs was evaluated by a cost-utility study based on the QALYs gained [8], considering the utility values most commonly accepted in the ophthalmology literature [8, 9]. We compare DMO patients treated with laser [2007 to 2010] and patients treated only by anti VEGF [2011 to 2014]. The comparison with patients treated with laser takes into account only the first eye treated. A descriptive statistical analysis of quantitative data was made. We used the analysis of frequency and percentage in each category. Differences between those included in the analyses were examined using the two-sample tailed *t*-test to compare two variables or a one-way ANOVA as if we were comparing more than two variables. Data evaluation and analysis was carried out using SPSS 22.0 statistical software package and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

All 15,396 patients were screened, with a mean follow up of 3.18 ± 1.11 times for each patient over the 8 years. Screening took place every 2.5 years. The mean of the number of patients screened annual was 5507 ± 491.9 [5089, 6337], a mean percentage of 35.09 %. The whole sample included more males ($m = 8168$, $f = 7227$), which does in fact reflect the prevalence of diabetes in the population as a whole. The mean age of patients without DR was 65.66 ± 12.23 years, patients with any DR was 63.91 ± 11.85 years, patients with sight threatening diabetic retinopathy [STDR] was 61.48 ± 10.91 years and patients with DMO was 60.67 ± 10.37 years.

Table 1 shows the number of patients screened annually, and the incidence of DR at its different levels. The 8-year incidence of any-DR was 24.12 %, with an annual mean incidence value of 8.37 ± 2.19 % [8.09–8.99 %]. For STDR, the 8-year incidence was 7.59 % with an annual mean incidence value of 2.64 ± 0.15 % [2.48–2.88 %], and for DMO it was 6.36 % with an annual mean incidence value of 2.19 ± 0.18 % [2–2.49 %].

Table 1 Cases of diabetic retinopathy

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Patients screened	5027 32.65 %	4989 32.40 %	5312 34.50 %	5367 34.86 %	5276 34.22 %	6337 41.16 %	5623 36.52 %	6125 39.78 %
Annual incidence of any DR	407 8.09 %	402 8.06 %	428 8.06 %	432 8.05 %	426 8.07 %	556 8.77 %	502 8.92 %	551 8.99 %
Mild-DR	349 6.94 %	344 6.89 %	368 6.92 %	377 7.02 %	363 6.88 %	441 6.96 %	397 7.06 %	432
Moderate-DR	33 0.65 %	32 0.64 %	33 0.62 %	31 0.58 %	33 0.62 %	64 1 %	67 1.14 %	70.5 %
Severe-DR	24 0.48 %	26 0.52 %	26 0.49 %	24 0.48 %	30 0.57 %	47 0.74 %	43 0.76 %	65
Proliferative-DR	1 0.02 %	0	1 0.02 %	0	0	4 0.06 %	5 0.08 %	1.06 %
Total-DR ^a	407 8.09 %	402 8.06 %	428 8.06 %	432 8.05 %	426 8.07 %	556 8.77 %	502 8.92 %	551 8.99 %
Sight-Threatening DR	131 2.6 %	125 2.5 %	132 2.48 %	134 2.49 %	141 2.67 %	170 2.68 %	162 2.88 %	174 2.84 %
Extrafoveal-DMO	39 [0.75 %]	35 [0.72 %]	43 [0.84 %]	37 [0.69 %]	38 [0.72 %]	58 [0.92 %]	48 [0.86 %]	39 [0.75 %]
CSME ^c	65 [1.25 %]	66 [1.25 %]	69 [1.27 %]	77 [1.43 %]	72 [1.36 %]	92 [1.44 %]	87 [1.54 %]	65 [1.25 %]
Total-DMO ^b	104 2.00 %	101 2.02 %	112 2.11 %	114 2.12 %	110 2.08 %	150 2.36 %	135 2.40 %	153 2.49 %

DR^a diabetic retinopathy, DMO^b diabetic macular oedema, CSME^c clinical significant macular oedema

Analysis of cost of DR screening

The cost of screening remained stable from 2007 to 2014 [Table 2]. The mean cost was € 223,568 ± 20,956 [€201,840 to € 258,480]. Statistical analysis using the two-sample tailed *t*-test showed the differences in the total cost of screening were not significant [*p* = 0.298; 95 % CI 201,802–237,717]. The annual mean screening cost per patient was € 40.53 ± 1.21. For a patient with any-DR the mean annual cost was € 482.85 ± 35.14; the annual mean cost of screening for a patient with STDR was € 1528.26 ± 114.94; and the mean annual cost for a patient with only DMO was € 1826.98 ± 108.26.

Table 3 shows the cost of screening annually compared with the current programme. For a patient with any DR, the cost would be €482.32 with a QALY of 11.28. Screening every year would result in an increase of 0.77 in the annual QALY but at a cost of €1347.89. For a patient with STDR or DMO, the annual QALY would increase to values of 0.6 and 0.44 respectively. The ICER would increase the cost to €1096.88 for any-DR, € 4571.2 for STDR and € 7443.28 for DMO patients.

Cost of DR diagnosis and treatment

The mean annual cost of diagnosis and treatment of patients with any-DR was €94,902 ± 19,576 [€77,995 to €128,359], with a mean cost per patient of €285.18 ± 21.61. Table 4 shows the cost of diagnosis and treatment

of patients with DR by years, and Table 5 shows the analysis of the cost of diagnosis and treatment of patients with DR.

Analysis of cost-utility of diagnosis and treatment of DMO patients

Table 6 shows the total cost of patients with DMO over the 8 years. The group of patients treated by anti-VEGF drugs [2011 to 2014] was given an average of 5.7 injections the first year, 4.7 injections the second year and 2.9 the third year.

There were two groups of patients treated for CSMO:

- Group 1 treated by grid or focal laser [2007 to 2010] show a mean annual cost of €67,024 ± 8102€ [€56,880 to €75,317] or €777.09 ± 49.45 per patient.
- Group 2 treated by anti-VEGF intravitreal injections [2011 to 2014] show a mean annual cost of €545,464 ± 69,128 [€459,384 to € 626,264] or €7153.62 ± 212.15 per patient per year.

For group 1, the mean VA gain after laser treatment was 0.68 ± 1.78 [–11 to 6] letters, and the mean gain in VA for group 2 increased to 6.84 ± 3.22 [0 to 10] letters.

The mean cost per patient of total DMO treatment during a 3 year follow up, was €17791.99, which is from data only available for patients recruited between 2007 to 2013.

Table 2 Direct cost of screening of patients with DR

Year	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Significance
Number of screened patients	5027 [32.65 %]	4989 [32.40 %]	5312 [34.50 %]	5367 [34.86 %]	5276 [34.22 %]	6337 [41.16 %]	5623 [36.52 %]	6125 [39.78 %]	NA ^a
Total cost of screening	€203,240	€201,840	€214,640	€217,080	€213,480	€258,480	€229,560	€250,224	<i>p</i> = 0,298
Mean cost of screening per patient	€40.43 ± 1.22	€40.45 ± 1.19	€40.40 ± 1.21	€40.44 ± 1.18	€40.46 ± 1.20	€40.43 ± 1.23	€40.42 ± 1.21	€40.45 ± 1.23	<i>P</i> = 0,186

NA^a non determined

Table 3 Statistical analysis of cost of screening annually against the current 2.5 years

	Time of screening	Cost per patients diagnosed	QALY	ICER annual against 2.5 years	QALY increment
Any DR	1 year	€1347.89	12.05	€1096.88	0.77
	2.5 years	€482.32	11.28		
STDR	1 year	€4270.98	11.27	€4571.2	0.60
	2.5 years	€1528.26	10.67		
DMO	1 year	€5099.91	11.87	€7443.28	0.44
	2.5 years	€1824.82	11.43		

For the cost-utility analysis in DMO patients, we used the utility value according Brown et al. [8] for anti-VEGF drug differences with laser, and only the first year of treatment was taken into account. By mean age in DMO in the population [60.67 ± 10.37 years], we considered a further 17.33 years life expectancy in a Spanish population with DM [78 year], and the QALY gain value was 0.21. The yearly mean cost per patient was €7153.62 ± 212.15 per QALY, and the ICER was €30,361 per QALY.

Discussion

In the present study, there are two key points to the cost of DR, the cost of screening and the cost of the DMO treatment, which has increased hugely since the introduction of anti-VEGF drugs. When screening for DR, retinography is the method recommended by scientific societies because it has proven to be cost effective [10, 11]. However, the present study shows that an 8.37 ± 2.19 % detection rate of DR per year [463 ± 63.61 patients] has a total cost of €223,568 ± 20,956. Furthermore, the annual percentage of patients with DR whose condition can lead to poor vision or blindness [STDR], is 2.64 ± 0.15 % [an average of 146.1 ± 19.45 patients] and DMO is detected in 2.19 ± 0.18 % of patients [122.4 ± 20.65 patients]. If these patients go on to develop poor vision or blindness it will represent a significant cost to society, so early detection is of great cost benefit [12].

Telemedicine screening for DR has been evaluated in different studies. Rein et al. in 2011 [13] demonstrated that a biannual eye examination by an ophthalmologist is more cost-effective than annual telemedicine. Examinations every 2 years might be cost-effective after one or more normal results and in a population with well-

controlled type 2 diabetes [14]. There was essentially no risk of developing significant retinopathy within 3 years of a normal examination result [15]. The American Diabetes Association [2016] position statement concluded that if there is no evidence of DR in one or more eye examinations, then controls every 2 years can be considered adequate. If DR is present, subsequent examinations for patients with type 1 and type 2 DM should be repeated annually by an ophthalmologist or optometrist [16]. The present study demonstrates that for our population, a screening interval of 2.5 years is cost-effective, and annual screening would not improve the management of diabetes patients. For patients with STDR or DMO the results are not so conclusive, but these patients have poor vision, and therefore come for screening earlier than other patients with mild-DR. Furthermore, these patients have worse metabolic status, which requires more attention from their family doctor. It would seem sensible, therefore, to focus screening on patients whose characteristics can be defined as high-risk for developing DR, and we need to identify the patients who need more attention.

The present study also focused on the diagnosis and treatment of patients with diabetic retinopathy. Results show that treatment costs increased from €199.66 ± 19.92 in 2007 to €232.95 ± 21.48 in 2014. This increase can be explained by an increase in more severe forms of DR in recent years, related to poor metabolic control, as we described previously [17].

Finally, the study of DMO treatment costs was focused on the new intravitreal drugs. The introduction of anti-VEGF drugs for treatment of DMO [18] has been replacing laser treatment as the gold standard for DMO since 2011 according to ETDRS protocol [19] and for non-responsive DMO, we have recently been using corticoids, [20, 21]. In the present study, we only included

Table 4 Direct cost of diagnosis and treatment of patients with DR

Year	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Significance
Total cost of diagnosis of DR patients	€62,347	€64,140	€63,822	€3,702	€66,518	€67,164	€677,512	€667,717	<i>p</i> = 0.418
Total cost of DR diagnosis and treatment*	€81,262	€79,886	€82,334	€77,995	€85,598	€107,209	€116,574	€128,359	<i>P</i> < 0.001*
Mean total cost of diagnosis and treatment per patient	€199.66 ± 19.92	€198.72 ± 18.83	€192.37 ± 20.77	€180.54 ± 18.44	€200.93 ± 20.32	€192.82 ± 19.73	€232.22 ± 19.64	€232.95 ± 21.48	<i>p</i> = 0.007*

Total cost of DR diagnosis and treatment. *The significance is due to anti-VEGF treatment being included

Table 5 Direct cost of diagnosis and treatment per patient with DR

	Direct cost of screening programme to detect a patient	Direct cost of diagnosis per patient	Yearly direct cost of treatment per patient	Yearly direct cost of follow up per patient
Any DR	€48232 ± 35.14	€100.51 ± 23.75	€184.67 ± 19.47	€288.15 ± 37.93
Sight threatening DR	€152826 ± 114.94	€167.91 ± 7.69	€2191 ± 15.51	€441.37 ± 10.83
DMO	€182482 ± 108.26	€132.24 ± 8.17	€777.09 ± 49.45 ^a	€509.42 ± 20.28 ^a
			€7153.62 ± 212.15 ^b	€473.56 ± 62.69 ^b
Mild DR	€443 ± 61.21	€79.45 ± 8.05	€139.27 ± 27.88	€145 ± 18.65
Moderate DR	€4995,93 ± 468,29	€108.12 ± 31.37	€5319.01 ± 1307.04	€448.76 ± 79.35
Severe DR	€7452,26 ± 698,53	€175.23 ± 48.21	€970,93 ± 897.45	€475.13 ± 77.65
Proliferative	€94,332,48 ± 8842,19	€244,97 ± 87.16	€12177,74 ± 1027,22	€995,78 ± 97,47

^aTreatment or follow up of DMO patients treated with laser, ^bTreatment of DMO patients treated with anti-VEGF

anti-VEGF drugs because non-responsive cases appeared later than our study period. Table 6 shows the cost impact of DMO treatment by these drugs. It shows an exponential increase in the mean cost before 2011 of €67,024 ± 8102 to €545,464 ± 69,128 after 2011. Statistical analysis shows that anti-VEGF drugs are more effective than laser treatment for DMO patients, with an increase in visual acuity of 6.84 ± 3.22 letters in anti-VEGF treated patients against 0.86 ± 0.78 letters in the group treated with laser. This is an increase of 1.23 lines in ETDRS letters similar to the increase in VA observed in the READ 2 study, [22]. The QALY gain value was 0.21, a value similar to the 0.17 QALY gain in the Mitchell et al. study [23]. That study applied its model at 15 years from a baseline of 63 years whereas our model is based on 17 years with a mean patient age of 60 years. Applying the 15-year model to our results predicts a 0.18 QALY gain value, and for a younger population the anti-

VEGF cost-effectiveness might be higher because of their longer rest-of-life expectancy.

The ICER of €30,361 per QALY gained relative to laser therapy is lower than the willingness-to-pay [WTP] that is required to be considered cost-effective by the National Institute for Health and Care Excellence [€38,460 or £30,000].

We can conclude, then, that treatment with anti-VEGF drug is cost-useful. Despite the present study being limited to the first year treatment follow up, the increase in VA remains stable, as found in other studies [24]. A difference worth noting is that in the first year the treatment, a mean of 5.7 injections of anti-VEGF per patient is fewer than in other studies such as RESTORE [23], with 10 injections the first year, or the RISE and RIDE clinical trials with 12 injections [25].

A potential weakness of our study is the use of medical record diagnoses and treatment from an integrated

Table 6 Cost of diagnosis, treatment and follow up of diabetic macular oedema

Year	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Number of patients with DMO	103	101	112	114	110	150	135	153
Cost of DMO diagnosis [Visit + FA + OCT]	€15,686	€15,382	€17,024	€17,328	€16,720	€16,752	€14,328	€16,238
Cost of grid laser treatment [Treatment + follow visits and OCT /FA] DMO treated with laser	€12,750	€11,250	€12,600	€13,050	No cases	No cases	No cases	No cases
Cost of 1 year follow up	€ 51,680	€ 48,120	€ 51,072	€ 52,896	No cases	No cases	No cases	No cases
Cost of Anti-VEGF treatment [Treatment + follow visits and OCT /FA] DMO Intravitreal Anti-VEGF	No cases	No cases	No cases	No cases	€389,327	€437,250	€472,929	€518,870
Cost of 1 year follow up	No cases	No cases	No cases	No cases	€39,510	€47,040	€48,048	€54,824
Cost of vitrectomy treatment [Treatment + follow visits and OCT /FA] DMO Vitrectomy	€5996	€3669	€5628	€6851	€4037	€6851	€3315	€8442
Cost of 1 year follow up	€2140	€1480	€2080	€2520	€1490	€2480	€1664	€3328
Treatment DMO cost	€56,880	€64,519	€71,380	€75,317	€459,384	€534,251	€561,956	€626,264
Total of the DMO cost	€72,566	€79,901	€88,404	€92,645	€476,104	€551,003	€576,284	€642,503
Mean cost of DMO per patient	€704.5 ± 34.23	€791.1 ± 37.23	€789.32 ± 41.99	€827.67 ± 49.62	€4328.22 ± 120.17	€3673.35 ± 121.33	€4268.77 ± 112.64	€4199.36 ± 117.82

health care delivery system. The results of the present study do not represent all of the ophthalmology service costs of diabetes patients, because only patients referred from the screening programme have been evaluated rather than other patients from other hospitals. Weaknesses, also include the use of a screening programme can reduce the number of patients diagnosed with severe forms of DR, also the severity scale could vary if we use wide field image techniques, and the number of patients with STDR can increase. Finally, the number of patients who developed proliferative DR is small and can bias the statistical analysis.

The DMO treatment only takes into account the first treated eye, that which has a more advanced degree of oedema. In addition, the limitation of a 2-year follow up of each patient can reduce the total cost effectiveness for DMO. One strength is that it is a prospective, population-based study, representative of the Spanish population and representative of the standard management of patients with diabetic retinopathy, as opposed to studies that use the Markov or Monte Carlo models that simulate hypothetical cohorts [14, 26].

Conclusion

A screening programme of 2.5 years by telemedicine is cost effective. The cost of screening can be reduced by better selection of time lapse individually tailored to each patient based on their personal risk factors. The cost of DMO increased after anti-VEGF drugs were introduced, but is cost-useful.

Acknowledgements

To Amau BESORA [AB] who contributed to statistical analysis, and Phil Hoddy [PH] who edited the English text.

Funding

This study was funded by the research projects F112/01535 June 2013, and F115/01150 Jul 2015 [Instituto de Investigaciones Carlos III [IISCI]] of Spain] and and "Fondo Europeo de Desarrollo Regional" [FEDER].

Availability of data and materials

All the data supporting our findings is contained within the manuscript, and described in the tables. The database will not be published to preserve the patients privacy but can be available from authors upon request.

Authors' contribution

[PRA] Pedro ROMERO-AROCA contributed to study conception and design, collected research data, carried out the statistical analysis, wrote the Discussion, wrote and edited the manuscript and contributed to the final approval of the version for publication. [SRF] Sofia DE LA RIVA-FERNANDEZ contributed to study conception and design, to the ophthalmology data collection, diagnosed diabetic macular oedema, carried out mathematical studies, wrote the Discussion, and made a critical review, contributing to the final approval of the version for publication. [AVM] Aida VALLS-MATEU contributed to study design, and to the mathematical data study, interpreted the research data, made a critical review and reviewed the translation, contributed to the final approval of the version for publication. [RSA] Ramon SAGARRA-ALAMO contributed to study conception and design, contributed to diabetes mellitus data collection, carried out the retinographies interpreted the research data, and helped to write the manuscript, contributed to final approval of the version for publication. [AMR] Antonio MORENO-RIBAS contributed to study design and the statistical analysis, research data interpretation and contributed to the interpretation of the study

findings, contributed to final approval of the version for publication. [NS] Nuria SOLER contributed to ophthalmology data collection, carried out ophthalmic retinographies and OCT procedures and interpreted the research data, contributed to final approval of the version for publication. [DP] Domènec PUIG contributed to image analysis and statistical revision, and final approval for publication.

Competing interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

Consent for publication

The present study not contains details, images, or videos relating to individual participants, no consent to publish for participants in the study was required.

Ethics approval and consent to participate

The study was carried out according to local ethics committee protocols, CEIC Hospital Universitario Sant Joan, approval no. 14-12-18/12obs3, and to the revised guidelines of the Declaration of Helsinki. All patients signed an informed consent to participate in the study and for the use of images and its metabolic data. The study was approved and supported by Instituto Carlos III [IISCI], Spain, nos. F112/01535 June 2013, and F115/01150 July 15, and "Fondo Europeo de Desarrollo Regional" [FEDER].

Author details

¹Ophthalmology Service, University Hospital Sant Joan, Institut de Investigació Sanitària Pere Virgili [IISPV], University Rovira and Virgili, Reus, Spain. ²Department of Computer Engineering and Mathematics, University Rovira and Virgili, Reus, Spain. ³Health Care Area Reus-Priorat, Reus, Spain. ⁴Institut Català de la Salut [ICS], Barcelona, Spain. ⁵Institut de Investigació Sanitària Pere Virgili [IISPV], University Rovira and Virgili, Reus, Spain. ⁶Hospital Universitario Sant Joan, Avenida. Doctor. Josep Laporte 2, 43204 Reus, Spain.

Received: 22 January 2016 Accepted: 1 August 2016

Published online: 04 August 2016

References

- International Diabetes federation. IDF DIABETES ATLAS, 6TH Edition. Brussels. Belgium. 2013 <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- Boume RR, Jonas JB, Flaxman SR, et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990–2010. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(5):629–38.
- Bragge P, Gruen RL, Chau M, et al. Screening for presence or absence of diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:435–44.
- Edwards JS. Diabetic retinopathy screening: a systematic review of the economic evidence. *Diabet Med*. 2010;27(3):249–56.
- Departament de salut ordre SLT/42/2012, de 24 de febrer, per la qual es regulen els supòsits i conceptes facturables i s'aproven els preus públics corresponents als serveis que presta l'Institut Català de la Salut. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya*. 2012, Núm. 6079-2.3: 10706–856. <http://www.gencat.cat/dogc>.
- Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, et al. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 1996;276:1253–8.
- Wong TY, Mwamburi M, Klein R, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2307–13.
- Brown MM, Brown GC, Sharma S, et al. Utility values and diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:324–30.
- Sharma S, Bakal J, Sharma SM, et al. Drug pricing for a novel treatment for wet macular degeneration: using incremental cost-effectiveness ratios to ensure societal value. *Can J Ophthalmol*. 2005;40:369–77.
- Ahmed J, Ward TP, Bursell S-E, Aiello LM, Cavallerano JD, Vigersky RA. The sensitivity and care.diabetesjournals.org Position Statement S65 specificity of nonmydriatic digital stereoscopic retinal imaging in detecting diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2006;29:2205–9.
- Royal College of Ophthalmologist. Diabetic retinopathy guidelines. Section 11. 2012; 103–11. <http://www.rcophthac.uk>.

12. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Meta-Analysis for Eye Disease [META-EYE] Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556–64.
13. Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, et al. Vision Cost-Effectiveness Study Group. The cost-effectiveness of three screening alternatives for people with diabetes with no or early diabetic retinopathy. *Health Serv Res*. 2011;46:1534–6.
14. Hooper P, Boucher MC, Cruess A, et al. Canadian Ophthalmological Society evidence based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol*. 2012;47 Suppl 2:S12530.
15. Agardh E, Tababat-Khani P. Adopting 3-year screening intervals for sight-threatening retinal vascular lesions in type 2 diabetic subjects without retinopathy. *Diabetes Care*. 2011;34:1318–9.
16. ADA statement. 9. Microvascular complications and foot care. *Diabetes care*. 2016;39:574–6.
17. Romero-Aroca P, de la Riva-Fernandez S, Valls-Mateu A, et al. Changes observed in diabetic retinopathy. Eight-year follow-up of a Spanish population. *Br J Ophthalmol* BJO Online First, published on January 14, 2016 as 10.1136/bjophthalmol-2015-307689
18. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular oedema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789–801.
19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular oedema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1796–806.
20. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular oedema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology*. 2011;118:1580–7.
21. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LI P, Beck RW, et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular oedema. *Ophthalmology*. 2010;117:1064–107.
22. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for oedema of the macula in diabetes [READ-2] study. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2146–51.
23. Mitchell P, Annemans L, Gallagher M, et al. Cost-effectiveness of ranibizumab in treatment of diabetic macular oedema [DME] causing visual impairment: evidence from the RESTORE trial. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:688–93.
24. Pershing S, Enns EA, Matesic B, et al. Cost-effectiveness of treatment of diabetic macular oedema. *Ann Intern Med*. 2014;160(1):18–29.
25. Brown GC, Brown MM, Turpcu A, et al. The Cost-Effectiveness of Ranibizumab for the Treatment of Diabetic Macular oedema. *Ophthalmology*. 2015;122:1416–2.
26. Kawasaki R, Akune Y, Hiratsuka Y, et al. Cost-utility analysis of screening for diabetic retinopathy in Japan: a probabilistic Markov modelling study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2015;22:4–12.

Submit your next manuscript to BioMed Central
and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



PUBLICACIÓN 3

Assessment of diabetic retinopathy risk with random forests.

Silvia Sanromà, Antonio Moreno, Aïda Valls, Pedro Romero, Sofía de la Riva,
Ramón Sagarra

Artículo publicado en
ESANN 2016 proceedings, European Symposium on Artificial Neural Networks,
Computational Intelligence
and Machine Learning. Bruges (Belgium), 27-29 April 2016, i6doc.com publ.,
ISBN 978-287587027-8.
Available from <http://www.i6doc.com/en/>.

*Una versión actualizada de la publicación se ha sometido a la revista Artificial
Intelligence in Medicine*

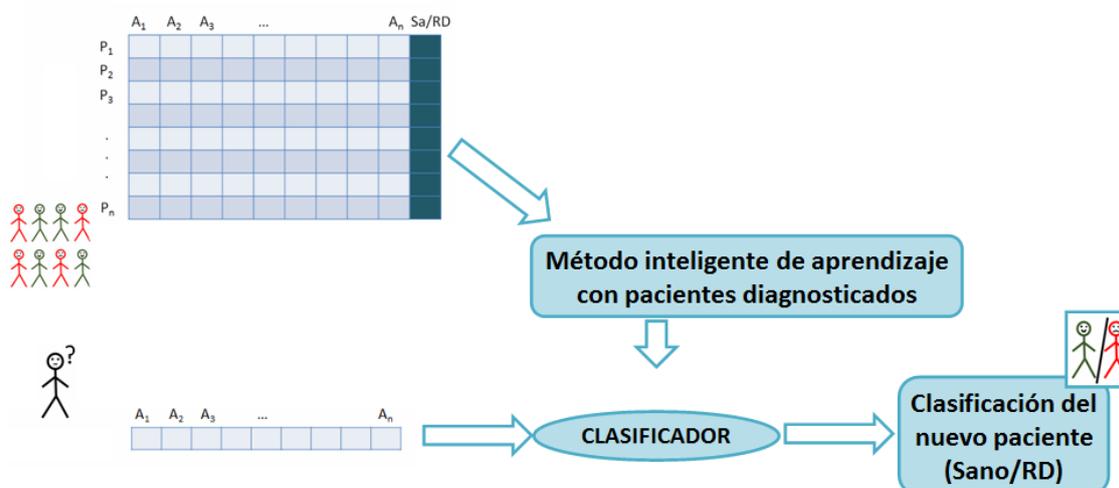
Evaluación del riesgo de retinopatía diabética con *Random Forests*:

A continuación, se expone un artículo presentado en el *24th European Symposium on Artificial Neural Networks, Computational Intelligence and Machine Learning (ESANN)*, Bélgica 27 - 29 Abril 2016. En él se expone de manera detallada y concisa el análisis de datos, la clasificación de los mismos, y de qué modo se ha llegado al método elegido de clasificación para la creación del software de ayuda al cribado de RD.

Este trabajo propone el uso de técnicas de Inteligencia Artificial y Visión por Computador para construir sistemas que clasifiquen a los enfermos según su riesgo de desarrollar la enfermedad.

El programa permite detectar los pacientes con más riesgo de desarrollar retinopatía diabética, que serán derivados al oftalmólogo, y aquellos con menos riesgo, que serán revisados de nuevo según el tiempo que tenga establecido en relación a sus factores de riesgo.

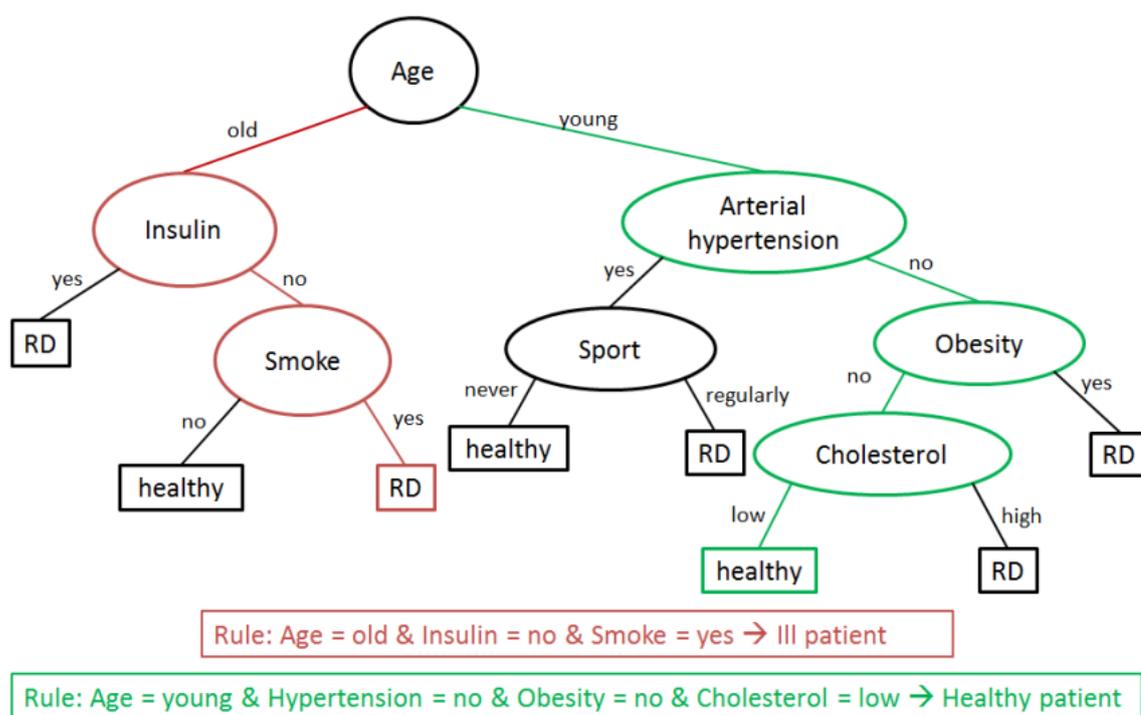
Para conseguir el sistema de clasificación, los datos recogidos de los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus (datos ya mencionados en apartados previos) se procesaron para conseguir un modelo que pueda predecir la clasificación de un nuevo paciente en base a dos grupos: enfermo con riesgo de retinopatía o enfermo sin riesgo de retinopatía (Figura 21).



(Figura 21). Clasificación de pacientes en relación a sus características médicas

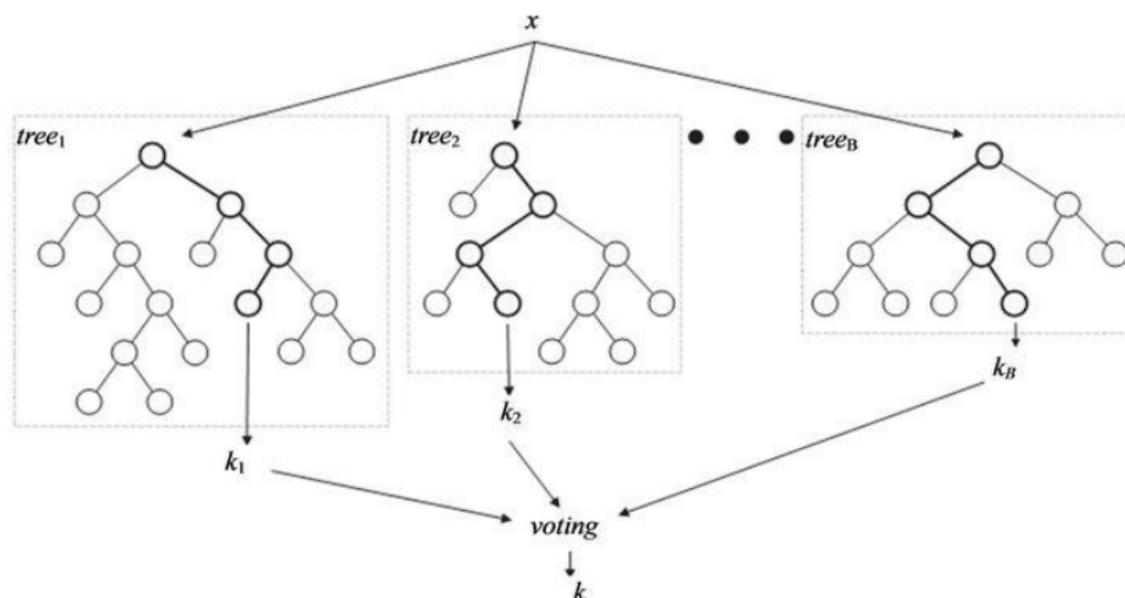
El modelo de clasificación se ha creado gracias a la utilización de árboles de decisión. Éstos son modelos de aprendizaje necesarios para construir el programa de clasificación. Cada nodo del árbol es una pregunta de una característica del paciente y cada arista es un posible valor. Para cada paciente nuevo se avanza en el árbol según las respuestas a las preguntas, hasta que llegamos a un nodo final que lo clasifica, y nos da el diagnóstico.

Si seguimos cada rama del árbol de arriba abajo, encontraremos un conjunto de reglas para el grupo sin retinopatía y otro conjunto de reglas para los pacientes con retinopatía. En la [Figura 22](#) se puede ver un ejemplo de un árbol de decisión y de dos reglas obtenidas a partir del recorrido de dos ramas.



(Figura 22). Ejemplo de árbol de decisión

Para la clasificación final de los pacientes se ha utilizado la técnica de *Random Forest*. Ésta es una herramienta que genera múltiples árboles de decisión diferentes con un componente aleatorio y toma la decisión final en base a la predicción de la mayoría de los árboles. De esta manera, nos permite contrastar diversos mecanismos de clasificación en vez de basar la decisión en uno solo ([Figura 23](#)).



(Figura 23). Arquitectura del *Random Forest*

Después de analizar los datos con otros 3 métodos de clasificación (*logistic regression*, *decision tree*, *k-nearest neighbours*), como se expone en el presente artículo, se ha desarrollado la aplicación informática mediante la técnica *Random Forest* por ser la que obtuvo los mejores resultados en relación a las necesidades del trabajo (Sensibilidad y Especificidad del 80%). La aplicación ha sido diseñada para poder ser integrada dentro del ámbito sanitario, y ha sido bautizada como Retiprogram, como ya ha sido mencionado anteriormente.

Manual de uso de Retiprogram:

- La aplicación presenta una pantalla de entrada de datos sencilla e intuitiva (Figura 24) para facilitar la adherencia del médico de atención primaria.
- Estará disponible en varios idiomas según la preferencia del médico (castellano, catalán e inglés).
- El médico deberá introducir de manera manual los siguientes valores: edad, sexo (hombre/mujer), tiempo de evolución de la DM, tratamiento utilizado (dieta, insulina, fármacos, ambos), presencia de hipertensión arterial (HTA), valor de microalbuminuria, valor de hemoglobina glicosilada, índice de masa corporal y creatinina.

Diabetic Retinopathy development computation Language

Input

Variable	Category
Age(years):	<input type="text"/>
Sex:	male <input type="button" value="v"/>
Evolution(years):	<input type="text"/>
Treatment:	diet <input type="button" value="v"/>
Hypertension:	No or good control <input type="button" value="v"/>
Microalbuminuria:	<input type="text"/>
Hemoglobin(%):	<input type="text"/>
BMI:	<input type="text"/>
Creatinine:	<input type="text"/>

Prediction

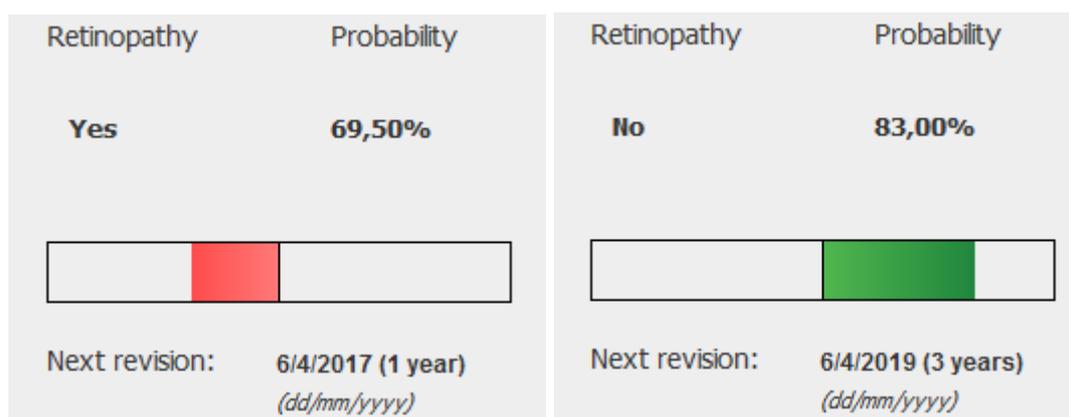
Retinopathy	Probability
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Next revision:
(dd/mm/yyyy)

Log

(Figura 24) Pantalla principal del software

Una vez introducidos los valores personales y clínicos del paciente, mediante el uso del botón “calcular”, nos aparecerá la predicción de progresión del paciente hacia padecer RD y nos proporcionará el tiempo estimado para su siguiente revisión (Figura 25):



(Figura 25) Presentación de la progresión hacia RD

Ejemplos de pacientes y el uso de Retiprogram:

- Paciente tipo 1:

Varón de 83 años, con DM de 15 años de evolución en tratamiento farmacológico. Presenta HTA, IMC de 23 y los valores analíticos mostrados en la Figura 26. La predicción muestra una probabilidad del 62% de no padecer RD, por lo que propone la siguiente revisión a los 2 años.

Diabetic Retinopathy development computation

Language

Input

Variable	Category
Age(years): 83	1
Sex: male	0
Evolution(years): 15	2
Treatment: oral antidiabetics	1
Hypertension: Bad controlled	1
Microalbuminuria: 35	1
Hemoglobin(%): 10	3
BMI: 23	0
Creatinine: 1.4	3

Calculate

Prediction

Retinopathy	Probability
No	62,00%

Next revision: 6/4/2018 (2 years)
(dd/mm/yyyy)

Clean all

Log

You changed the language to English. Please recalculate if necessary

Random Forest Prediction: 0 (62.0%)

(Figura 26)

- Paciente tipo 2:

Varón de 36 años, con DM de 10 años de evolución en tratamiento farmacológico más insulina. Presenta HTA, IMC de 32 y los valores analíticos mostrados en la [Figura 27](#).

La predicción muestra una probabilidad del 85% de padecer RD, por lo que propone la siguiente revisión a los 6 meses.

Diabetic Retinopathy development computation Language

Input

Variable	Category
Age(years): 36	0
Sex: male	0
Evolution(years): 10	1
Treatment: insulin + oral anti...	2
Hypertension: Bad controlled	1
Microalbuminuria: 10	0
Hemoglobin(%): 9	3
BMI: 32	1
Creatinine: 0.88	2

Calculate

Prediction

Retinopathy	Probability
Yes	85,00%

Next revision: 6/10/2016 (6 months)
(dd/mm/yyyy)

Clean all

Log

You changed the language to English. Please recalculate if necessary

Random Forest Prediction: 1 (85.0%)

(Figura 27)

ESANN 2016 proceedings, European Symposium on Artificial Neural Networks, Computational Intelligence and Machine Learning. Bruges (Belgium), 27-29 April 2016, i6doc.com publ., ISBN 978-287587027-8. Available from <http://www.i6doc.com/en/>.

Assessment of diabetic retinopathy risk with random forests

Silvia Sanromà¹, Antonio Moreno¹, Aida Valls¹, Pedro Romero², Sofia de la Riva²
and Ramon Sagarra^{2*}

¹Departament d'Enginyeria Informàtica i Matemàtiques – Universitat Rovira i Virgili
Av. Països Catalans, 26. 43007-Tarragona - Spain

²Hospital Universitari Sant Joan – Universitat Rovira i Virgili
Av. Dr. Josep Laporte, 2. 43204-Reus - Spain

Abstract. Diabetic retinopathy is one of the most usual morbidities associated to diabetes. Its appropriate control requires the implementation of expensive screening programs. This paper reports the use of Random Forests to build a classifier which may determine, with sensitivity and specificity levels over 80%, whether a diabetic person is likely to develop retinopathy. The use of this model in a decision support tool may help doctors to determine the best screening periodicity for each person, so that an appropriate care is provided and human, material and economic resources are more efficiently employed.

1 Introduction

Diabetes Mellitus (DM) is one of the more prevalent chronic diseases in the world. According to the World Health Organization, 347 million people worldwide (around 4.6% of the population) suffer from DM, and it has been predicted that it will be the 7th cause of death by 2030. Only in 2012 it was the direct cause of 1.5 million deaths[†]. It is also a leading cause of complications such as blindness, amputation and kidney failure. *Diabetic retinopathy* (DR) is one of its more widespread morbidities and it has been increasing steadily in the last years. Its main effect, secondary blindness, has a large social and economic impact in healthcare. The early detection of DR, by means of periodic controls, reduces significantly the financial cost of the treatments and decreases the number of patients who develop blindness [1].

Some scientific societies recommend that diabetic patients should be screened for DR every year[‡]; however, in practice this periodicity is very hard to achieve, due to the large number of diabetic people, the lack of enough human and material resources in medical centres and the economic cost of the screening procedure. Thus, there is a strong interest in developing a tool that can analyze the personal and clinical data of a diabetic person and help the medical practitioner to determine his/her risk of

* This study was funded by the research projects PI12/01535 and PI15/01150 (Instituto de Salud Carlos III) and the URV grant 2014PFR-URV-B2-60.

[†] <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/facts/en/>

[‡] For example, the American Diabetes Association [2], the American Academy of Ophthalmology and the Royal College of Ophthalmologists [3].

ESANN 2016 proceedings, European Symposium on Artificial Neural Networks, Computational Intelligence and Machine Learning. Bruges (Belgium), 27-29 April 2016, i6doc.com publ., ISBN 978-287587027-8. Available from <http://www.i6doc.com/en/>.

developing DR, so that the temporal distance between successive controls may be adjusted depending on it and human and material resources may be used more efficiently.

In the last year researchers specialised in Ophthalmology and Artificial Intelligence at University Rovira i Virgili have been working on the application of *Intelligent Data Analysis* techniques to data from diabetic patients in order to develop a model that may predict whether a certain person is likely to suffer DR. Several classification techniques have been analyzed, including *k-Nearest Neighbours*, *Decision Trees* [4] and *regression functions*. This paper reports the results obtained with a classification model based on *Random Forests (RF)* [5].

The rest of the paper is organised as follows. The next section describes the data that have been analyzed and how the general RF method has been adjusted to the particularities of this problem. Section 3 presents the results of the classification model and compares it with the baseline classification mechanism used until now in the hospital, based on regression. The final section includes the main conclusions and the lines of future work.

2 Material and methods

2.1 Data from diabetic patients

A set of real patient data, including 1743 diabetic people that had not developed DR and 579 that suffered the disease, was provided by the ophthalmologists from Sant Joan Hospital (Reus). In order to test some classification methods this set was randomly divided into a training set T (871 healthy people, 341 people with DR) and a validation set S (872 healthy, 238 with DR). From now on, the class of healthy patients will be called 0 and the one of DR individuals will be called 1. Thus, the aim of the work was to develop a data analysis procedure that, after analyzing the data from set T, could build a classification model that could predict accurately whether the individuals in set S belong to class 0 or to class 1.

Each individual is described by 9 attributes including personal characteristics (e.g. age, gender) and clinical data (e.g. hypertension). The attributes were determined after the analysis of a period of 8 years on a population of 17000 diabetic patients. This study identified the attributes with stronger influence on the risk of having retinopathy [6]. The attributes were continuous or categorical. The continuous ones (e.g. age) were divided into relevant intervals according to [6], so that all attributes were finally treated as categorical. The values of these attributes were taken at the moment of the diagnosis of DR.

2.2 Classification model based on a Random Forest

Given a set of pre-classified objects defined on a set of categorical attributes, the algorithms for inducing decision trees (e.g. ID3 [4]) build a hierarchical structure that allows classifying any other object. In a decision tree each node represents an attribute, and the children of the node are labelled with the attribute values. The leaves of the tree indicate the class to which an object with the values shown in that branch belongs. These algorithms assume that all the objects in the training set that

ESANN 2016 proceedings, European Symposium on Artificial Neural Networks, Computational Intelligence and Machine Learning. Bruges (Belgium), 27-29 April 2016, i6doc.com publ., ISBN 978-287587027-8. Available from <http://www.i6doc.com/en/>.

share the same values in all the attributes belong to the same class, as they are indistinguishable. This fact presents a problem in our case, since it may be the case that, given a value associated to each of the 9 attributes, some patients in T belong to class 0 and others to class 1. More concretely, taking into account all the possible values of the 9 attributes there are 4608 combinations. The training set, containing 1212 individuals, only contains 451 of those combinations. Moreover, in 120 of them there are patients from both classes. In order to deal with this issue without losing information we keep the number of patients in each class for each combination. This number is used to assign a class (0, 1 or unknown) to each leaf of the decision tree.

While a decision tree has many advantages, such as comprehensibility and scalability, it still suffers from several drawbacks—instability, for instance. One way to realize the full potential of decision trees is to build a decision forest [7]. In the Random Forest method several decision trees are constructed and the final decision takes into account the predictions of all the trees. Here is how each tree of the random forest is obtained from a training data set T:

1. Pick up randomly N items of the training data. Some studies suggest that N should be around two thirds of the training set [5]. As we want to have a balanced set of items to build each tree, we take 340 patients from each of the two classes, for a total number of 680 items (56% of the training set).
2. At each node:
 - a. m attributes are randomly selected from all the ones that have not been used yet in that branch. Previous works suggest that this number should be around $\log(\text{number of attributes})$ [7].
 - b. The entropy of each of these attributes is computed to determine the one that classifies better the training examples remaining in that branch and we create successors nodes for each of its values. The process stops (and a leaf of the tree is created) when, considering the combinations covered by the branch, the percentage of individuals of the training set from one class exceeds a given threshold. An “unknown” label is given to a leaf if there are not any more attributes to consider and none of the two classes exceeds the threshold.

3 Experimental setting

In this section it is explained how the optimal values for the parameters of the Random Forest method were determined. After that, the results of the RF classification are compared with those given by other well-known methods. In all the tests described in this section the following evaluation measures were considered:

- Sensitivity: $TP / (TP+FN)$
- Specificity: $TN / (TN+FP)$
- Accuracy: $(TP + TN) / (TP+TN+FP+FN)$

TP are True Positives (class 1, prediction 1), FP are False Positives (class 0, prediction 1), TN are True Negatives (class 0, prediction 0) and FN are False Negatives (class 1, prediction 0). Our aim was to obtain a classification method with sensitivity over 80%, as required for example by the British Diabetic Association.

ESANN 2016 proceedings, European Symposium on Artificial Neural Networks, Computational Intelligence and Machine Learning. Bruges (Belgium), 27-29 April 2016, i6doc.com publ., ISBN 978-287587027-8. Available from <http://www.i6doc.com/en/>.

3.1 Random Forest parameters

The standard RF technique has two basic parameters: the number of trees of the forest and the number of attributes considered in each node. Moreover, in our case it is also necessary to determine the value of the threshold that controls the creation of the leaves of the tree.

Let us start the analysis with this threshold. Tests were made with values between 60% and 95%, taking 200 trees in the forest and 2, 3 and 4 attributes in each node. All results show that 68% is the optimal value. Figure 1 shows the sensitivity, specificity and accuracy of the resulting RFs for 2 attributes. We can see that with a value of 68, the three evaluation measures are closer to 80%. With a higher value it is possible to increase specificity keeping a good accuracy, but there is a very strong decrease in sensitivity.

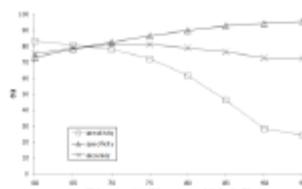


Fig. 1: Analysis of the leaf-creation threshold

On the second place we studied the influence of the number of attributes considered in each node of the tree. In the tests we tried the values from 1 to 4, with the threshold 68% and 200 trees in the RF. The results (Figure 2, left) show that 3 is the unique value for which the three evaluation measures exceed 80%.

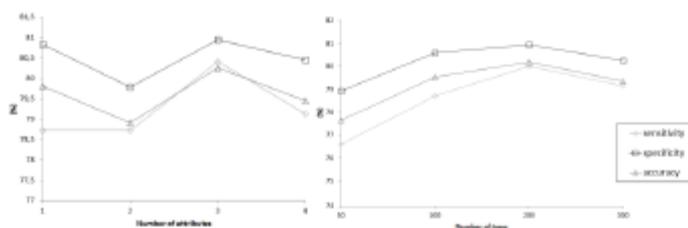


Fig. 2: Analysis of the number of attributes and the number of trees.

Finally, the influence of the number of trees in the RF was analyzed, taking the 68% threshold and 3 attributes in each node. The values considered in the study were 50, 100, 200 and 300. As seen in Figure 2 (right), the best performance of the three evaluation measures was reached when 200 trees were considered. In summary, the final RF setting considered 200 trees, 3 randomly selected attributes in each node and a minimum leaf-creation percentage of 68%.

3.2 Classification results

For each element of the validation set S the 200 trees are used to obtain 200 predictions of the class of the element, which may be 0, 1 or unknown (in some cases a tree may fail to classify an object because it lacks the branch with the attribute value in a given node or because there are no attributes left to explore and none of the classes has reached the required threshold). The element is assigned to the class with a higher number of predictions. If there is a tie in the number of predictions, the preference is in the following order: unknown, 0, 1.

		Predicted class			
		0	1	unk.	
Real class	0	702	165	5	Specificity: 80.96%
	1	47	188	3	Sensitivity: 80.00%

Table 1: Classification using Random Forest

Table 1 shows the classification results. It may be seen that the system is able to make a prediction in almost all of the cases (it only fails to make a prediction in 8 out of 1110 patients, 0.72%). The values of specificity and sensitivity reach 80%, whereas the global accuracy of the predictions is 80.76% (890/1102).

3.3 Comparison with other methods

We have compared the results of the system with three other well-known classification methodologies, given below. In the two first methods below, the dataset was previously balanced (replicating patients with RD) so that they can be fairly compared with Random Forest. However, in the last method, we used a non-majoritary prediction technique that internally manages the imbalance between the number of cases in each class.

- *Logistic regression*: this is the classification method used by the ophthalmologists of the hospital before the start of the research reported in this paper, so it can be taken as the reference baseline. A statistical package was used to calculate the regression function with a Logit model, 95% of confidence interval, 100 iterations, 0.000001 of convergence and using the Newton-Raphson algorithm for the maximization of the likelihood function.
- *Decision tree*: we built a decision tree from all the data of the training set T using the classical ID3 algorithm [4]. A leaf is introduced in the tree when the percentage of individuals belonging to a class (from all the individuals considered in that branch) exceeds 89%. This number was empirically found to be the one that leads to better classification results.
- *k-Nearest Neighbours*: for each patient of the validation set S , we look for the 5 patients in the training set T that are more similar. The similarity measure between two patients is the addition, for all the attributes, of the difference between the attribute values of the two patients divided by the number of possible values of that attribute. The best results of this method appear when the system predicts class 1 if at least one of the five neighbours belongs to class 1 (i.e. class 0 is predicted only if the five neighbours belong to class 0).

ESANN 2016 proceedings, European Symposium on Artificial Neural Networks, Computational Intelligence and Machine Learning. Bruges (Belgium), 27-29 April 2016, i6doc.com publ., ISBN 978-287587027-8. Available from <http://www.i6doc.com/en/>.

	Regression	ID3	k-NN	RF
Sensitivity	51.42%	60.08%	25.21%	80.0%
Specificity	94.49%	66.78%	77.52%	80.96%

Table 2: Comparison of the sensitivity and specificity of the classification methods

In Table 2 it may be seen that the regression function provides a high specificity (almost no False Positives), but the sensitivity hardly exceeds 50%. The k-NN method has specificity close to 80%, but sensitivity is too low (25%). ID3 achieves a similar sensitivity and specificity, but they are also too low (below 70%). In general, the main problem of the three methods is that they give a very high number of predictions for the class 0 even if the data is balanced. Thus, the number of false negatives is too high to be acceptable because many patients with risk of developing DR are not detected.

4 Conclusion and future work

Doctors need to be able to predict accurately which patients have a high risk of developing diabetic retinopathy, so that the limited human, temporal and material resources available in the screening programs are efficiently used. Thus, classification methods with a high sensitivity are required. Some standard techniques like regression functions, single decision trees or k-nearest neighbors do not have a good performance in this problem, the main reason being the inherent uncertainty in clinical data (patients with the same characteristics may appear in both classes). As seen in this paper, Random Forests provide a good classification model, obtaining sensitivity and specificity values over 80%. In our current work we are studying the relationship between the certainty in the prediction (the percentage of the majoritary class) and the cases with a classification error (False Positive or False Negative). A study of the rules that give the best performance and the key attributes is also planned. On the medium term, our aim is to introduce this classification model in a decision support tool in Primary Care to help doctors decide whether to send a patient to an ophthalmologist for a more detailed examination. Moreover, we want to extend the model to predict also the DR severity (which is classified in 4 levels).

References

- [1] J.S. Edwards. Diabetic retinopathy screening: a systematic review of the economic evidence. *Diabetic Medicine*, 27 (3): 249-256, 2010.
- [2] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care* 38:S58-S66, 2015.
- [3] The Royal College of Ophthalmologists. Diabetic Retinopathy Guidelines, 2012. (rcophth.ac.uk)
- [4] J.R. Quinlan. Induction of decision trees. *Machine Learning*, 1:81-106, 1986.
- [5] L. Breiman. Random forests. *Machine Learning* 45: 5-32, 2001.
- [6] Romero-Aroca P, de la Riva-Fernandez S, Vallis-Mateu A, Segarra-Alamo, R., Moreno-Ribas, A., Soler, N., Changes observed in diabetic retinopathy: eight-year follow-up of a Spanish population. *Br J Ophthalmol* Published Online: 14th January 2016. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307689
- [7] L. Rokach. Decision forest: twenty years of research. *Information Fusion*, 27: 111-125, 2016.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabètica

Sofia de la Riva fernández

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus (DM) ha pasado a ser una enfermedad crónica (33) de alta prevalencia, calculada en un 8,3% de la población adulta mundial. Desde el año 2013 la OMS sitúa la diabetes entre las principales causas de mortalidad global, siendo responsable de 1,4 millones de muertes en el año 2011 (34). Actualmente afecta a 382 millones de personas, si bien un 46% de pacientes diabéticos aún no están diagnosticados.

Hemos de tener en cuenta que la prevalencia de diabetes ha estado aumentando los últimos años. Así, en España se ha pasado de un 4,1% de pacientes diagnosticados como diabéticos en el año 1993 a un 6,4% en el año 2009, según detectan las distintas Encuestas Nacionales de Salud en España (ENSE). Siendo como es una enfermedad crónica en aumento, los efectos de las distintas morbilidades que presenta van a producir un aumento de los costes sanitarios directos e indirectos.

De entre las morbilidades que presenta la diabetes, la afectación ocular secundaria a la microangiopatía diabética va a aumentar seguramente en los próximos años, siendo los efectos que más impactan en el gasto sanitario y sobre todo social la baja visión y la ceguera secundaria. Su detección temprana, mediante controles periódicos, reduce considerablemente el impacto económico derivado de los tratamientos y disminuye el número de pacientes que desarrollan baja visión o ceguera.

La periodicidad recomendada de los controles de cribado en pacientes con DM depende del tipo de DM. Así, en la DM tipo1 se debe realizar una visita en el momento del diagnóstico, seguida de una segunda a los cinco años si no existe retinopatía diabética. A partir de aquí, se recomiendan visitas anuales de cribado del fondo de ojo. En los pacientes con DM tipo 2, debido a que habitualmente no conocemos el momento en que estos pacientes desarrollaron la diabetes y dado el alto porcentaje de pacientes con retinopatía diabética, que en el momento del diagnóstico puede llegar a ser de un 20%, se recomiendan visitas de cribado de fondo de ojo anuales. Estas recomendaciones han sido aprobadas por las distintas sociedades científicas como son la American

Diabetes Association, la American Academy of Ophthalmology (35) y el Royal College of Ophthalmologists (36).

En España, el Sistema Nacional de Salud promueve el cribado de pacientes con enfermedades crónicas. Sin embargo, se calcula que las revisiones para detectar RD son inferiores al 30 % anual, muy por debajo de otros países europeos, en el que la ratio es de cerca del 50 % como en el caso de Alemania. Es cierto que la introducción del cribado mediante cámara no midriática se ha ido extendiendo, pero su aplicación aún es insuficiente. Nuestro grupo calcula que solamente un 30% de pacientes con diabetes acude anualmente a realizarse la retinografía de control.

En el área de salud dependiente del Hospital Universitario Sant Joan se empezó a implantar el cribado mediante cámara no midriática el año 2000, desarrollándose progresivamente entre los años 2000 y 2006, año a partir del cual se empezó a contar con los médicos de familia como actores principales en el cribado de la retinopatía diabética. Los médicos de familia son los responsables de derivar a los pacientes a los distintos equipos de cámara no midriática. Desde el año 2007 disponemos de una periodicidad anual de pacientes que acuden a los distintos equipos de cámara no midriática, siendo la media anual de 5.124 pacientes.

Disponemos de datos anuales de los pacientes cribados en nuestros equipos de cámara no midriática, desde el año 2007 hasta el año 2014, que nos han permitido elaborar el presente estudio.

Los objetivos principales del proyecto han sido validados a raíz de la creación de dos estudios prospectivos con 8 años de seguimiento (Enero 2007-Diciembre 2014). Estos trabajos se basan en una población de 15.396 pacientes, representando el 86,5% de toda la población diabética de nuestra población de referencia.

Los estudios han sido desarrollados con el objetivo de determinar la incidencia de RD y sus diversas formas, además de determinar los costes del cribado y de los tratamientos de la RD y sus formas más amenazantes para la visión, como el edema macular entre otras.

Con el primer trabajo, publicado en el *British Journal of Ophthalmology*, nuestros resultados corroboran una incidencia media anual de cualquier tipo de

RD del $8.37 \pm 2.19\%$, valores que se mantuvieron estables desde 2007 hasta 2011, punto desde el que la incidencia sube hasta el 8.99% en 2014.

Como factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de RD, nuestros resultados muestran los siguientes: sexo masculino, DM de larga duración (superior a 10 años), HTA, niveles altos de hemoglobina glicosilada (HbA1c), y tratamiento con insulina de la diabetes mellitus (37).

Comparar nuestros resultados con los de otros equipos de seguimiento clínico de pacientes es difícil, ya que existen pocos estudios poblacionales con tantos pacientes y un seguimiento en el tiempo tan elevado. Actualmente nuestro método de cribado de la RD mediante el uso de cámaras no midriáticas es el mismo que el utilizado por el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido. Los resultados obtenidos en Inglaterra (38), Gales (39) y Escocia (40) muestran una alta prevalencia inicial de RD (20,5%; 30,8%; 37,3% respectivamente), que disminuye con el paso de los años. Si hubiésemos incluido en el estudio los datos previos al año 2007, obtenidos en el periodo de los años 2000 a 2006 en el que se fue implantando progresivamente nuestro sistema actual de cribado, hubiésemos podido observar que efectivamente al principio el número de pacientes diabéticos con retinopatía diabética era en proporción más elevado que a partir de años posteriores, en los que se criban más pacientes y los pacientes con retinopatía más severa ya han sido detectados.

En Inglaterra la incidencia anual de cualquier retinopatía según la bibliografía mostrada es del 8.14% y del 2,4% en edema macular diabético (EMD). Estos valores son similares a los de nuestro estudio (8,37% y 2.19% respectivamente).

En Escocia la incidencia anual de cualquier RD en el estudio es del 6,659%, más baja que nuestros resultados, pero en este caso utilizan la incidencia de 4 años de seguimiento.

En Escocia se publicaron datos sobre la incidencia de edema macular diabético (EMD), que demostraron un aumento del 2,58% en 2006 a 3,13% en 2010. Nuestros resultados son similares con una incidencia media de EMD de $2,19 \pm 0,18\%$ (2%-2,49%), con un aumento también de la incidencia de EMD de un 2,00% el año 2007 hasta un 2,49% el año 2014.

Es sorprendente el aumento de la incidencia media en los últimos 3 años de seguimiento de nuestros pacientes. Estamos atendiendo más pacientes en

nuestro Hospital, acuden con formas más severas, y deben ser tratados como su situación actual requiere. Además, acuden a edades más tempranas, con lo que la predicción es que, conforme pasen los años, tendremos a más pacientes en nuestras consultas y comportarán más gasto sanitario si las cifras siguen la evolución actual.

Debemos recalcar que el aumento de incidencia que muestran nuestros resultados actuales es totalmente diferente a otros resultados que nuestro mismo grupo de trabajo publicó con anterioridad respecto a nuestra población diabética. En 2007 se publicó un estudio transversal (41) donde reflejamos una disminución de la prevalencia de RD, de un 39,41% en 1993 a un 26,11% en 2007. Estos datos concordaban con los datos publicados a nivel de España (42-43), y también con los del estudio Wisconsin publicado en 2013. El estudio Wisconsin comparó la prevalencia de RD del periodo 2007-2011 en relación al periodo 1980-1996. En este estudio, LeCaire y cols (44-45) demostró una disminución de la RD en formas leves y severas en una cohorte de diabéticos tipo 1. Esta disminución se correlacionó con un mejor control metabólico a través de valores más bajos de HbA1c.

En nuestro país la prevalencia de RD durante la primera década de este siglo se ha mantenido estable. Ha sido a partir del año 2010 cuando la incidencia ha aumentado en formas más severas, motivo por el cual se decidió analizar cómo variaba la incidencia según la franja de edad del paciente.

Nuestros resultados muestran que la incidencia de cualquier tipo de RD ha aumentado de forma selectiva en los grupos de edades comprendidas entre 41-50 y 51-60. Además, los pacientes en el grupo de edad 31-40 también han mostrado un ligero aumento de incidencia.

A continuación, analizamos cómo eran estos resultados incidiendo en formas severas de RD, reflejando un incremento de incidencia en los grupos de edad 31-40, 41-50, 51-60 y 61-70.

Delante de estos resultados tan alarmantes, en los que vemos como las edades tempranas están viéndose afectadas por formas más severas de RD, decidimos analizar los factores de riesgo en relación a la edad.

Los resultados muestran un aumento de los niveles de HbA1c en algunos grupos de edad desde 2011, y estos grupos son los que muestran un mayor uso de insulina en el tratamiento de la RD. Con estos resultados concluimos

que los pacientes, según el grupo de edad, se muestran más relajados en el control de su patología.

Sería objeto de un largo debate el analizar los motivos que promueven esta situación. En definitiva, el escenario actual nos muestra a una gran población de pacientes en edades tempranas, que presentan un mal control metabólico y padecen formas severas de RD, con su consecuente afectación en su visión y calidad de vida.

Por otro lado, consideramos que este estudio tiene una serie de limitaciones. Una de ellas se basa en que la incidencia a lo largo de los 8 años de seguimiento no es la misma que la incidencia acumulada. Al final del estudio no todos los pacientes fueron examinados cada año, sino que el cribado se realizó cada 2,5 años.

Por otro lado, debemos destacar que una de las principales debilidades al usar únicamente un retinógrafo para realizar el cribado, es que se puede reducir el número de pacientes con RD. Además, al no ser un retinógrafo de campo amplio, puede haber pacientes que presenten signos de RD más avanzados, y éstos no son diagnosticados, con lo que se infraestiman los casos de pacientes con RD proliferativas y EMD. De esta manera, se estaría creando un sesgo a la hora de realizar el análisis estadístico.

En definitiva, y tal como muestran los resultados, si estos fuesen confirmados con otros estudios similares y pudieran ser extrapolables a otras poblaciones, podríamos decir que en el futuro deberemos tratar una serie de complicaciones derivadas de la RD, y estaremos ante un aumento del número de pacientes con baja visión.

Seguidamente, hemos realizado un segundo estudio con el fin de determinar los costes del cribado y de los tratamientos de la RD y sus formas más amenazantes para la visión. En este segundo trabajo, publicado en la revista *BMC Ophthalmology*, vemos representado el coste que implica el cribado de la RD y el coste del EMD, que se ha visto incrementado a raíz de la aparición de los fármacos anti-VEGF.

La retinografía es el método recomendado por las sociedades científicas para realizar el cribado de la RD, porque ha demostrado ser coste-efectiva (46-47). Sin embargo, si tenemos en cuenta los resultados obtenidos en nuestro trabajo, vemos que para una tasa de detección de DR por año del $8.37 \pm 2.19\%$

generamos un coste de $223,568 \pm 20,956$ y, además, el porcentaje anual de detección de pacientes con retinopatías amenazantes de visión es del $2.64 \pm 0.15\%$ y de EMD del $2.19 \pm 0.18\%$. Por tanto, el coste que representaría el cribado en relación al beneficio parece ser elevado.

El cribado de la RD mediante telemedicina ha sido evaluado por diferentes estudios. Rein y cols. en 2011 (48) demostraron que una exploración bianual por un oftalmólogo es más coste-efectiva que una revisión anual mediante telemedicina.

Realizar revisiones cada dos años, puede ser más coste-efectiva en relación a uno o más resultados normales en el cribado en una población con un buen control de su DM2 (49) y no habría riesgo de desarrollar RD durante ese periodo si presentamos una exploración oftalmológica normal (50).

La Asociación Americana de Diabetes (2016) concluyó que, si no hay evidencia de RD en uno o más ojos, son apropiados los controles cada 2 años. Por otro lado, si hay signos de RD, la siguiente exploración deberá ser al año (51).

Nuestro estudio demuestra que, para nuestra población, un cribado con un intervalo de 2,5 años es coste-efectivo, y, además, aunque fuera anual, no mejoraría el manejo de los pacientes diabéticos.

Para los pacientes con RD más avanzadas (pacientes con retinopatía con riesgo elevado de pérdida de visión o STDR y/o edema macular diabético) estos resultados no son concluyentes, debido a que, por el hecho de tener baja visión, estos pacientes acuden antes al cribado que los pacientes con RD más incipientes.

Debemos resaltar que los pacientes con RD más avanzadas tienen un perfil metabólico más alterado y precisan un manejo multidisciplinar (médico de familia, oftalmólogo o endocrinólogo). Por ello, consideramos que estos pacientes tienen que ser identificados con anterioridad y deben de ser la diana de todo cribado para la RD.

De ahí la necesidad de crear un cribado en el que se tengan en cuenta los factores de riesgo de desarrollar RD en cada paciente, de tal forma que consigamos personalizar la periodicidad de los controles.

En nuestro trabajo también hemos querido estudiar los costes del diagnóstico y tratamiento en pacientes con RD. Los resultados muestran un incremento de costes, de $199.66 \pm 19.92€$ en 2007 a $232.95 \pm 21.48€$ en 2014. Este aumento

está relacionado con un peor control metabólico, como ya ha sido mencionado anteriormente (52).

Finalmente, hemos focalizado el estudio en el coste del tratamiento del EMD a raíz de la introducción de los nuevos fármacos intravítreos. Estos fármacos han reemplazado al láser en el tratamiento del EMD, siendo el gold estándar para el EMD desde 2011 de acuerdo con el protocolo ETDRS (53-54).

Nuestros resultados muestran el aumento del coste derivado de los nuevos tratamientos a raíz de la introducción de los nuevos fármacos, de 67,024±8102€ en 2011 a 545,464±69,128€ después de 2011.

Los análisis estadísticos muestran que los anti-VEGF son más efectivos que el láser en el EMD con un incremento de 1.23 líneas en el ETDRS, similar al aumento de agudeza visual (AV) observado en el estudio READ 2 (55).

A pesar de que nuestro estudio puede estar limitado porque el seguimiento de los pacientes en tratamiento con anti-VEGF es a un año, el aumento de AV se mantiene estable, como ya se ha demostrado en otros estudios (56).

Un aspecto que cabe destacar es que en nuestros pacientes la media de inyecciones durante el primer año ha sido de 5.7. Este valor es inferior al de otros estudios como el RESTORE (57), con 10 inyecciones durante el primer año, o el RISE and RIDE(58) con 12 inyecciones.

Otra de las debilidades de nuestro estudio reside en que los resultados no reflejan los costes de todo el servicio de oftalmología, ya que solo los pacientes derivados del programa de cribado han sido incluidos en el estudio. Además, no se han añadido otros pacientes que son referidos de otros centros y no pasan por el programa de cribado.

Por otro lado, otra de las limitaciones sería el hecho de que el tratamiento para el EMD solo tiene en cuenta el primer ojo en tratamiento, que suele tener el grado más avanzado de edema.

En contraposición, un punto fuerte de nuestro estudio reside en que se trata de un estudio prospectivo basado en una población representativa de la población española, en comparación a otros estudios que usan los modelos Harkov o Monte Carlo (59-60) que simulan cohortes hipotéticas.

Actualmente disponemos de cuatro equipos de cámara no midriática repartidos por el territorio cubriendo un total de 247.174 habitantes. La prevalencia teórica de pacientes diabéticos calculada es de 17.792 pacientes, de los cuales 15.396

pacientes han sido cribados (un 86,53%). Cada paciente ha acudido al cribado una media de $3,18 \pm 1,11$ veces en los últimos siete años, de modo que cada año se procede a realizar el cribado entre un 30% y un 40% de los pacientes diabéticos, siendo imposible llegar a la revisión anual que se recomienda para cada paciente (61).

Dadas las dificultades para realizar el cribado de forma correcta, de acuerdo a lo prescrito por las distintas sociedades científicas, a nivel mundial existe una discusión acerca de cuándo hay que realizar las retinografías periódicas.

Hay que tener en cuenta que de forma anual estamos detectando una incidencia de RD entre un 8-9% de pacientes en nuestro grupo de estudio (62). Si bien el cribado mediante cámara no midriática ha sido definido como coste efectivo porque nos permite cribar un número elevado de pacientes (63) que de otra forma no serían examinados, debemos indicar que el bajo porcentaje de incidencia nos permite deducir el hecho de que muchos pacientes se beneficiarían de un alargamiento del tiempo de cribado del año previsto actualmente (64). Este mayor intervalo podría ser de dos o tres años en aquellos pacientes con bajo riesgo de desarrollar RD (65).

Sin embargo, al hacer este tipo de ejercicio teórico es importante tener presente que podemos cometer errores y omitir el cribado de pacientes que durante ese periodo de 2 o 3 años podría desarrollar retinopatía diabética. Para evitarlo, deberíamos individualizar el cribado según las características de cada paciente, siendo especialmente interesante el poder disponer de un sistema de ayuda al diagnóstico que, según las características del paciente y atendiendo a sus diferentes factores de riesgo (edad, sexo, tiempo de duración de la diabetes mellitus, tratamiento de la misma, estado metabólico medido mediante los niveles de HbA1c, presencia de hipertensión arterial bien o mal controlada, estado renal y otros factores de riesgo que pudiéramos disponer), nos permitiera indicar el tiempo de cribado con seguridad, evitando poder incurrir en un error al determinar la fecha del próximo cribado.

Actualmente no se dispone de ningún sistema informático que ayude a los profesionales en el cribado de los pacientes susceptibles de desarrollar RD. Por ello, uno de los objetivos de la presente tesis ha sido desarrollar un sistema de ayuda a la toma de decisiones clínicas (Clinical Decision Support System [CDSS]) para ayudar al diagnóstico clínico de la retinopatía. Para el desarrollo

del sistema hemos contado con el financiamiento del Instituto de Investigaciones Sanitarias Carlos III (IISCI), mediante los proyectos PI12 / 01535 (Junio 2013), y FI15/01150 (Julio 2015), y fondos FEDER.

El sistema de ayuda a la toma de decisiones clínicas (SATDC) está diseñado como un sistema experto basado en un conjunto de árboles de decisión que toman un conjunto de evidencias (factores de riesgo como la edad, el IMC o el tiempo de evolución de la diabetes) y predicen el grado de riesgo de tener RD.

Aunque se han estudiado otros modelos basados en ecuaciones matemáticas, la técnica de *Random Forest* ha dado mejores resultados en la calidad de la predicción.

Este tipo de sistemas están consolidados en otros dominios de aplicación como procesos de monitorización y de control automáticos en medicina (66). De hecho, como se referencia en el estudio de Sahin y cols (67), su utilización ha sido superior en la industria y otros campos más que en medicina.

El sistema de ayuda a la toma de decisiones clínicas se ha desarrollado a partir de una base de datos de 2.084 pacientes diabéticos de nuestra área de salud, y se ha comprobado su validez en dos series más (una de 902 pacientes diferentes a los primeros y una tercera serie de pacientes que presentaban solo RD). Con el mismo podemos predecir si un paciente va a desarrollar RD con un porcentaje de riesgo y cuándo debería realizar el siguiente control.

Actualmente hemos conseguido desarrollar un SATDC basado en los siguientes factores determinados como de alto riesgo en nuestros pacientes: edad actual, sexo, duración de la diabetes, niveles de HbA1c, control de la tensión arterial, niveles de creatinina y niveles de microalbuminuria.

El resultado del que disponemos a día de hoy, nos permite tener un sistema de ayuda a la toma de decisiones clínicas con una especificidad del 85%, que nos define la probabilidad de que el paciente no vaya a desarrollar retinopatía, permitiéndonos alargar el tiempo de cribado.

Respecto a la sensibilidad, actualmente el nivel es de un 80%, equiparable al 80% requerido por la British Diabetic Association (BDA) para que sea efectivo (67-70), y nos permite asegurar con bastante fiabilidad aquellos pacientes que van a desarrollar retinopatía diabética. Destacar que ambos valores se basan y son aplicables a nuestra población diabética, en la que hemos demostrado esta especificidad y sensibilidad en concreto.

En el futuro, nuestro primer objetivo será aumentar tanto la especificidad como la sensibilidad del sistema de ayuda a la toma de decisiones clínicas para el cribado de la RD, así como demostrar que nuestro sistema es aplicable en otra población diferente a la nuestra.

Actualmente se está trabajando con otras técnicas de clasificación diferentes a las utilizadas para la creación de la calculadora de riesgo, usando fuzzy decision trees y fuzzy random forests. Los primeros datos se han publicado en dos comunicaciones orales en congresos (75-76).

Dado que trabajamos con imágenes de la retina, sería muy útil poder detectar de forma automática las lesiones secundarias a la RD. Para ello, esta dificultad podría solventarse mediante la visión por computador. Actualmente existen diferentes estudios que ponen de manifiesto la posibilidad de poder incluir la lectura automática de imágenes en pacientes con diferentes patologías de la retina (71-73). Si bien el análisis de las imágenes de la red vascular y la medición de su diámetro es reproducible, la detección de lesiones como drusas, exudados duros o microaneurismas y hemorragias presenta mayor dificultad (74).

En futuros proyectos, que podrían ser motivo de una nueva tesis doctoral, el grupo de investigación en oftalmología dirigido por el Dr. Pedro Romero Aroca y el grupo de investigación en robótica y visión inteligente liderado por el Profesor Domènec Puig, incluirían un sistema de lectura automática en el sistema de ayuda al diagnóstico clínico para el cribado de RD ya desarrollado. De hecho, actualmente se está trabajando en la materia con una nueva ayuda por parte del Instituto Carlos III, mediante el último proyecto PI15/01150 concedido el año 2015 y de tres años de duración. Con el nuevo proyecto, además de mejorar la sensibilidad sin que disminuya la especificidad del trabajo actual, comprobaríamos la eficacia del sistema en la población diabética mediante la incorporación del sistema de ayuda diagnóstico en una población diabética diferente a la actual.

Para validar la eficacia del sistema de ayuda al diagnóstico clínico, en este capítulo cabe informar que disponemos actualmente de una población ajena a la nuestra de 20.444 pacientes diabéticos con todos los datos necesarios para poder comprobar la bondad de nuestro sistema de ayuda al diagnóstico.

Además, incorporando la lectura automática de imágenes de la RD, permitiría completar el sistema facilitando la tarea de cribado.

Finalmente, resaltar la importancia que han tenido estos trabajos para conocer mejor la situación de los pacientes diabéticos de nuestra zona. Estamos ante un aumento de pacientes con formas más severas de retinopatía y en edades más tempranas de detección. Además, el estudio nos ha permitido ser más conscientes del gasto económico que representa la RD en los últimos años, nos pone en alerta ante el problema de recursos que causa en el presente y nos provoca cierta incertidumbre hacia la perspectiva futura.

Todo ello ha mostrado nuestro afán de conseguir un sistema de detección de RD que tenga en cuenta los factores de riesgo de desarrollo de RD, a fin de detectar el mayor número de pacientes en un estadio más inicial. Nuestro objetivo principal es poder ofrecer a nuestros pacientes opciones terapéuticas más conservadoras y, lo que es más importante, una calidad visual digna para cada uno/a de nuestros pacientes diabéticos.

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones obtenidas en este trabajo han sido las siguientes:

- 1) Nuestros resultados encuentran una incidencia media anual de cualquier tipo de RD del $8.37\pm 2.19\%$ y de edema macular diabético del $2.19\pm 0.18\%$. Estos valores se han mantenido estables desde 1997 hasta 2011, donde la incidencia aumentó hasta el 8.99% y 2.49% respectivamente en 2014.
- 2) Los datos muestran que la incidencia de cualquier tipo de RD ha aumentado de forma selectiva en los grupos de edades comprendidas entre 41-50 y 51-60. Además, los pacientes en el grupo de edad 31-40 también han mostrado un ligero aumento de incidencia.
- 3) Los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la retinopatía diabética, según nuestros resultados, son los siguientes: sexo masculino, DM de larga duración (superior a 10 años), HTA, niveles altos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y tratamiento con insulina de la diabetes mellitus.
- 4) Nuestro estudio demuestra que, para nuestra población, un cribado con un intervalo de 2,5 años es coste-efectivo; además, aunque fuera anual, no mejoraría el manejo de los pacientes diabéticos.
- 5) En relación a los costes del diagnóstico y tratamiento en pacientes con retinopatía diabética, los resultados muestran un incremento de costes, de $199.66\pm 19.92\text{€}$ en 2007 a $232.95\pm 21.48\text{€}$ en 2014.
- 6) Los resultados revelan el aumento del coste derivado de los nuevos tratamientos del edema macular diabético a raíz de la introducción de los nuevos fármacos, de $67,024\pm 8102\text{€}$ en 2011 a $545,464\pm 69,128\text{€}$ después de 2011.

- 7) Hemos desarrollado un sistema de ayuda a la toma de decisiones clínicas para el cribado de la retinopatía diabética, en base a un sistema de clasificación basado en el modelo *Random Forest* con una sensibilidad y especificidad alrededor del 80%. Estos valores nos definen la probabilidad que el paciente no vaya a desarrollar retinopatía, permitiéndonos alargar el tiempo de cribado, y asegurándonos con bastante fiabilidad aquellos pacientes que van a desarrollar retinopatía diabética. Este sistema sigue actualmente en evolución para conseguir una mayor seguridad en su utilización en una población diferente a la nuestra.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabética

Sofia de la Riva fernández

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, World Health Organization, 2012.
- (2) Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006, 3(11):e442.
- (3) Aiello LP, Gardner TW, King GL, y cols. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 143-56.
- (4) Yau JW y cols. Global prevalence and risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012 Mar;35(3): 556-64.
- (5) Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, y cols.; AusDiab Study Group. The prevalence and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population *Diabetes Care* 2003;26:1731–1737
- (6) Wong TY, Cheung N, Tay WT, y cols. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:1869–1875
- (7) Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, y cols. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* 2010; 304:649–656
- (8) Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, y cols. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* 2010; 304:649–656
- (9) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988;260: 2864–2871
- (10) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329: 977–986
- (11) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, y cols.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572
- (12) Roy MS. Diabetic retinopathy in African Americans with type 1 diabetes: The New Jersey 725: II. Risk factors. *Arch Ophthalmol* 2000;118:105–115
- (13) Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, y cols.; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687–1697

- (14) Goldaracena MB, Escudero JM, Arrondo A, y cols. Prevalencia de Retinopatía en una población diabética registrada en Atención Primaria. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. Mayo de 1998, N°5.
- (15) Tapp R, Shaw J, Harper A, y cols. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. Diabetes Care, 2003. Vol.26:1731-1737.
- (16) King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21:1414-31
- (17) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs –an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS Report number 10. Ophthalmology 1991; 98: 786-806.
- (18) Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. Ophthalmology 1998; 10:1799-800.
- (19) Hata J, Arima H, Rothwell PM, Woodward M, Zoungas S, Anderson C, y cols.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. Circulation 2013; 128(12):1325-34.
- (20) UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317:703- 13.
- (21) Diabetic retinopathy. American Diabetes Association. Diabetes Care 1998;21:157-9.
- (22) Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. Diabet Med 1990;7:360.
- (23) Stela Vujosevic, Elisa Benetti, Francesca Massignan, Elisabetta Pilotto, Monica Varano, Fabiano Cavarzeran, Angelo Avogaro, And Edoardo Midena. Cribado for diabetic retinopathy: 1 and 3 nonmydriatic 45-degree digital fundus photographs vs 7 standard early treatment diabetic retinopathy study fields. Am J Ophthalmol 2009;148: 111-118.
- (24) Gomez-Ulla F, Fernandez MI, Gonzalez F, Rey P, Rodriguez M, Rodriguez-Cid MJ, y cols. Digital retinal images and teleophthalmology for detecting and grading diabetic retinopathy. Diabetes Care 2002;25:1384-9.

- (25) Tarabishy AB, Campbell JP, Misra-Hebert A, Seballos RJ, Lang RS, Singh RP. Non-mydratic single-field fundus photography for the cribado of retinal diseases in an executive health clinic. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011;42:102-6
- (26) Romero-Aroca P, Sagarra-Alamo R, Traveset-Maeso A, Fernandez-Balart J, Baget-Bernaldiz M, Ramos Domínguez DA. [The non-mydratic camera as a cribado method in diabetics in Tarragona]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2010;85:232-8.
- (27) Romero-Aroca P, Sagarra-Alamo R, Basora-Gallisa J, Basora-Gallisa T, Baget-Bernaldiz M, Bautista-Perez A. Prospective comparison of two methods of cribado for diabetic retinopathy by nonmydratic fundus camera. *Clin Ophthalmol* 2010 8;4:1481-8.
- (28) Romero P, Sagarra R, Ferrer J, Fernandez-Ballart J, Baget M. The incorporation of family physicians in the assessment of diabetic retinopathy by non-mydratic fundus camera. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88:184-8.
- (29) American Diabetes Assotiaion. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2002;25 (suppl 1):s90 s93.
- (30) Kyto JP, Harjutsalo V, Forsblom C, Hietala K, Summanen PA, Groop PH. Decline in the cumulative incidence of severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:2005-7.
- (31) Cribado guidelines for diabetic retinopathy. American College of Physicians, American Diabetes Association, and American Academy of Ophthalmology. *Ann Intern Med* 1992 15;116:683-5.
- (32) Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Cost-utility analysis of cribado intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2000; 283: 889-96
- (33) Who consultation. The top 10 causes of death. Fact sheet nº310. 2013 <http://www.who.int/mediacentre/facsheets/fs310/en/index.html>
- (34) IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011;94:311-321
- (35) American Diabetes Association. Standars of medical care in diabetes - 2015. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care* 2015; 38 (suppl.1): S58-S66
- (36) Diabetic Retinopathy Guidelines. The Royal College of Ophthalmologists. December 2012. www.rcophth.ac.uk

- (37) Romero-Aroca P. De la teoría a la práctica en la implementación de la telemedicina en un área sanitaria. *Diabetes Práctica* 2013, Vol. 36, Pages 93- 95 doi:10.3109/01658107.2012.673681
- (38) Jones CD, Greenwood RH, Misra A, y cols. Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based cribado program in England. *Diabetes Care*. 2012;35:592–6.
- (39) Thomas RL, Dunstan F, Luzio SD, y cols. Incidence of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus attending the Diabetic Retinopathy Cribado Service for Wales: retrospective analysis. *BMJ* 2012;344:e874.
- (40) Looker HC, Nyangoma SO, Cromie DT, y cols. Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group; Scottish Diabetic Retinopathy Collaborative. Rates of referable eye disease in the Scottish National Diabetic Retinopathy Cribado Programme. *Br J Ophthalmol* 2014;98:790–5.
- (41) Romero P, Sagarra R, Ferrer J, y cols. The incorporation of family physicians in the assessment of diabetic retinopathy by non-mydríatic fundus camera. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88:184–8.
- (42) Andonegui J, Zurutuza A, de Arcelus MP, y cols. Diabetic retinopathy cribado with non-mydríatic retinography by general practitioners: 2-year results. *Prim Care Diabetes* 2012;6:201–5.
- (43) Santos-Bueso E, Fernández-Vigo J, Fernández-Pérez C, y cols. Prevalencia de retinopatía diabética en la Comunidad Autónoma de Extremadura: 1997 2001 (Proyecto Extremadura para Prevención de la Ceguera). *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005;80:187–94.
- (44) LeCaire TJ, Palta M, Klein R, y cols. Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes: comparing findings from the wisconsin diabetes registry study and the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2013;36:631–7.
- (45) Lecaire T, Palta M, Zhang H, y cols. Lower-than-expected prevalence and severity of retinopathy in an incident cohort followed during the first 4–14 years of type 1 diabetes: the Wisconsin Diabetes Registry Study. *Am J Epidemiol* 2006;164:143–50.
- (46) Ahmed J, Ward TP, Bursell S-E, Aiello LM, Cavallerano JD, Vigersky RA. The sensitivity and care.diabetesjournals.org Position Statement S65 specificity of nonmydríatic digital stereoscopic retinal imaging in detecting diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2006;29:2205–9.
- (47) Royal College of Ophthalmologist. Diabetic retinopathy guidelines. Section 11. 2012; 103–11. <http://www.rcophth.ac.uk>

- (48) Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, y cols. Vision Cost-Effectiveness Study Group. The cost-effectiveness of three cribado alternatives for people with diabetes with no or early diabetic retinopathy. *Health Serv Res.* 2011;46:1534-6.
- (49) Hooper P, Boucher MC, Cruess A, y cols. Canadian Ophthalmological Society evidence based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol.* 2012;47 Suppl 2:S12S30.
- (50) Agardh E, Tababat-Khani P. Adopting 3-year cribado intervals for sightthreatening retinal vascular lesions in type 2 diabetic subjects without retinopathy. *Diabetes Care.* 2011;34:1318-9.
- (51) ADA statement. 9. Microvascular complications and foot care. *Diabetes care.* 2016;39:S74-6.
- (52) Romero-Aroca P, de la Riva-Fernandez S, Valls-Mateu A, y cols. Changes observed in diabetic retinopathy. Eight-year follow-up of a Spanish population. *Br J Ophthalmol BJO Online First*, published on January 14, 2016 as 10.1136/bjophthalmol-2015-307689
- (53) Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, y cols. RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular oedema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012;119:789-801.
- (54) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular oedema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:1796-806.
- (55) Uyen QD, Shah SM, Khwaja AA, y cols. READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for oedema of the macula in diabetes [READ-2] study. *Ophthalmology.* 2010;117(11):2146-51.
- (56) Pershing S, Enns EA, Matesic B, y cols. Cost-effectiveness of treatment of diabetic macular oedema. *Ann Intern Med.* 2014;160(1):18-29.
- (57) Mitchell P, Annemans L, Gallagher M, y cols. Cost-effectiveness of ranibizumab in treatment of diabetic macular oedema [DME] causing visual impairment: evidence from the RESTORE trial. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:688-93.
- (58) Brown GC, Brown MM, Turpcu A, y cols. The Cost-Effectiveness of Ranibizumab for the Treatment of Diabetic Macular oedema. *Ophthalmology.* 2015;122:1416-2.

- (59) Hooper P, Boucher MC, Cruess A, y cols. Canadian Ophthalmological Society evidence based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol.* 2012;47 Suppl 2:S12S30.
- (60) Kawasaki R, Akune Y, Hiratsuka Y, y cols. Cost-utility analysis of cribado for diabetic retinopathy in Japan: a probabilistic Markov modeling study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2015;22:4–12.
- (61) Romero-Aroca P. De la teoría a la práctica en la implementación de la telemedicina en un área sanitaria. *Diabetes Práctica* 2013, Vol. 36, Pages 93- 95 doi:10.3109/01658107.2012.673681
- (62) Romero-Aroca P , Reyes Torres J, Sagarra-Alamo R, Basora Gallisa J, Fernández-Balart J, Pareja Ríos A, Baget-Bernaldiz M. Resultados de la implantación de la cámara no midriática sobre la población diabética / Results of non-mydratic fundus camera cribado in a diabetic population. *Salud & Ciencia* 2012; 19(3):214-219
- (63) R. Sagarra, J.J. Cabré, P. Romero, F. García-Moya, R. Ballester, I. Méndez, L. Dudasu Improvement of cribado of diabetic retinopathy in primary care with the non-mydratic camera circuit programme *Primary Care Diabetes* 2013; 1(1): 72
- (64) Chalk D, Pitt M, Vaidya B, Stein K. Can the Retinal Cribado Interval Be Safely Increased to 2 Years for Type 2 Diabetic Patients Without Retinopathy?. *Diabetes Care* 2012; 35(8):1663-8.
- (65) Olafsdóttir E, Stefánsson E. Biennial eye cribado in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:1599 -601.
- (66) T O Bola Odufuw , Lola Solebo, Sancy Lo. Diagnostic decision support in ophthalmology. *Journal of Telemedicine and Telecare* 2007; 13 (Suppl. 1): S1:44 -46.
- (67) Sahin, S., Tolun, M.R., Hassanpour, R., Hybrid Expert Systems: a survey of current approaches and applications. *Expert Systems with Applications*, 39 (2012) 4609-4617.
- (68) Taylor R, Lovelock L, Tunbridge WM, Alberti KG, Brackenridge RG, Stephenson P, Young E. Comparison of non-mydratic retinal photography with ophthalmoscopy in 2159 patients: mobile retinal camera study. *BMJ.* 1990 Dec 1;301 (63):1243-7.
- (69) Taylor R. Practical community cribado for diabetic retinopathy using the mobile retinal camera: report of a 12 centre study. *British Diabetic Association Mobile Retinal Cribado Group. Diabet Med.* 1996 Nov;13(11):946-52.

- (70) British Diabetic Association . Retinal photographic cribado for diabetic eye disease. A British Diabetic Association Report, London, 1997.
- (71) Güven A. Automatic detection of age-related macular degeneration pathologies in retinal fundus images. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2013 Apr;16(4):425-34
- (72) Van Grinsven MJ, Lechanteur YT, van de Ven JP, van Ginneken B, Hoyng CB, Theelen T, Sánchez CI. Automatic drusen quantification and risk assessment of age-related macular degeneration on color fundus images. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Apr 30;54(4):3019-2
- (73) Adal KM, Sidibé D, Ali S, Chaum E, Karnowski TP, Mériaudeau F. Automated detection of microaneurysms using scale-adapted blob analysis and semi-supervised learning. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014 Apr;114(1):1-10
- (74) Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, y cols., Meta-Analysis for Eye Disease [META-EYE] Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556–64.
- (75) E.Saleh, A.Moreno, A.Valls, P.Romero, S. de la Riva. A fuzzy random forest approach for the detection of diabetic retinopathy on electronic health record data. *Artificial Intelligence Research and Development. Serie Frontiers in Artificial Intelligence and Applications* 288, pp. 169-174. Eds: A.Nebot, X.Binefa, R.Lopez de Mantaras. IOS Press, 2016. ISBN 978-1-61499-695-8
- (76) E.Saleh, A.Valls, A.Moreno, P.Romero, S. de la Riva, R.Sagarra. Diabetic retinopathy risk estimation using fuzzy rules on electronic health record data. *Modeling Decisions for Artificial Intelligence.* Eds: V.Torra, Y.Narukawa, G.Navarro-Arribas, C.Yaez. Serie Lecture Notes in Artificial Intelligence (LNAI) 9880, pp. 263-274. Springer-Verlag, 2016. ISBN 978-3-319-45655-3

COMUNICACIONES Y PREMIOS

Los trabajos realizados durante la creación de la presente tesis han sido expuestos en los siguientes actos:

- **Beca HINNOVAR de NOVARTIS-ESADE** en el grupo: Salud ocular en el paciente diabético.
Título del proyecto: Implantación de un software para la mejora del cribado de la retinopatía.
Autores: Pere Romero Aroca, Sofía de la Riva Fernández. Barcelona. 21 de noviembre 2014.
Obtención del Primer premio a la Innovación en Salud Ocular

Exposición del proyecto por parte del Dr P. Romero Aroca



Entrega Premios Hinnovar



Primer Premio en Proyectos de Salud Ocular en el paciente diabético



- **Comunicación oral en el 45º Congreso de la Sociedad Catalana de Oftalmología.** Barcelona 29 de Noviembre de 2014.

Título: Resultados preliminares del diseño de una calculadora de riesgo para el cribado de retinopatía diabética.

Autores: Sofía de la Riva, Pere Romero, Aïda Valls, Antonio Moreno, Ramón Sagarra, Mercè Salvat, Cristina Blasco, Raquel Vergès, Raul Navarro.

Obtención del premio a la tercera mejor comunicación oral

Exposición del proyecto por parte de Sofía de la Riva



- **Comunicación oral en el 19º Congreso de la Sociedad Española de Retina y Vítreo** Madrid, Marzo de 2014.

Título: Resultados preliminares del diseño de una calculadora de riesgo para el cribado de retinopatía diabética.

Autores: Pere Romero, Sofia de la Riva, Aïda Valls, Antonio Moreno, Ramón Sagarra

Comunicación oral por parte del Dr P. Romero Aroca



- **Póster en 16ª Fira Recerca. Cosmocaixa Barcelona 2016**

Título: Retiprogram

Autores: grupo de investigación en Oftalmología del Hospital Sant Joan de Reus (IISPV), grupo de tecnologías inteligentes para la adquisición avanzada del conocimiento (ITAKA) y grupo de investigación en robótica y visión (IRCV-URV).

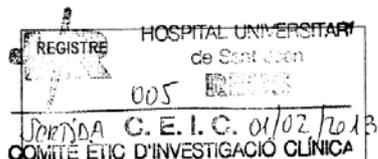
Presentación del póster a los visitantes de la feria por parte del Dr P. Romero Aroca y Sofía de la Riva



ANEXO I



Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica



DE: DR. JOSEP M^a ALEGRET COLOMÉ
A: DR. PERE ROMERO ARJCA

- SECRETARI DEL CEIC
- OFTALMOLOGIA - HUSJR

Assumpte: Projecte FISS FI12/01535

Ref. aprovació CEIC : 13-01-31/1proj6

Benvolgut Dr. Romero,

Et comunico que amb data 31 de gener de 2013, el CEIC ha avaluat el projecte d'investigació titulat "**Desarrollo de un modelo de cribado de la retinopatía diabética a partir de una cohorte histórica, generando una aplicación de apoyo clínico**", del qual ets investigador principal,

El CEIC ha considerat el projecte **favorable**.

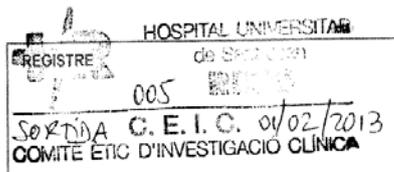
Cordialment,

Dr. Josep M^a Alegret Colomé
Secretari Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica
Hospital Universitari Sant Joan de Reus

Reus, 31 de gener de 2013



Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Josep M^a Alegret Colomé , Secretario del COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI SANT JOAN DE REUS.

HACE CONSTAR QUE:

Que en la reunión de fecha 31 de Enero de 2013, acta 01/2013, se ha evaluado el proyecto de Investigación titulado "**Desarrollo de un modelo de cribado de la retinopatía diabética a partir de una cohorte histórica, generando una aplicación de apoyo clínico**" , a instancias del Investigador Principal **Dr. Pere Romero Aroca** del **Servicio de Oftalmología** del **Hospital Universitari Sant Joan de Reus**.

De acuerdo con las normas de funcionamiento interno del CEIC y las especificaciones de las diferentes convocatorias de financiación para proyectos de investigación con fondos públicos y privados, se decide pronunciarse **Favorablemente** respecto al proyecto anteriormente reseñado.

Dicha aprobación tiene lugar después de asegurarse que se cumplen los requisitos éticos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y que la capacidad del investigador y los medios disponibles son los apropiados. Se recuerda al investigador principal, la necesidad de informar al CEIC sobre la marcha del proyecto y que al finalizar el mismo serán inspeccionados los consentimientos informados firmados por los sujetos incluidos en el estudio.

La composición actual del CEIC del Hospital Universitari Sant Joan de Reus es la siguiente:

Presidente

Dr. Jorge Joven Mariel
Director del Centre de Recerca Biomèdica de Reus. Representant de la Comissió d'Investigació.

Secretario

Dr. Josep M^a Alegret Colomé
Cardiólogo. Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Sant Joan de Reus.

Vocals

Dr. Joan Fernández Ballart
Catedrático de Medicina Preventiva i Salut Pública. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili.

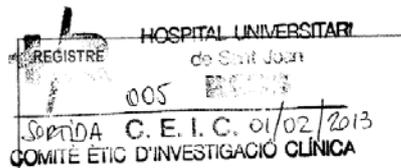
Dra. Elisabet Vilella Cuadrada
Departament de Formació i Investigació de l'Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata. Representant de la Comissió d'Investigació.

Dr. Jordi Mallol Mirón
Catedrático de Farmacología, Facultat de Medicina, Universitat Rovira i Virgili.

Sra. Mercè Vilella Papaseit
Representant de la Societat Civil.



Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica



Professor Titular de Farmacologia, Universitat Rovira i Virgili.

Sra. Maria José Rojas Cecilia

Diplomada Universitària d'Infermeria. Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Sant Joan.

Sr. Pere López Bruno.

Director de Comunicació i Relacions Externes Grup Sagessa.

Sra. M^a Mar Granell Barceló

Advocada i Assessora Jurídica del Comitè.

Sra. M^a Francisca Jiménez Herrera

Professora d'Ètica i Legislació en la "Universitat Rovira i Virgili" Departament d'Infermeria. Màster en Bioètica i Dret.

Dra. Montserrat Boj Borbones

Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Sant Joan.

Dra. Isabel Rosich Martí

Farmacèutica Atenció Primària

Dr. Joaquín Escribano Súbias

Metge del Servei de Pediatria. Representant de la Comissió de Bioètica Assistencial. Membre de la Comissió d'Investigació.

Dra. Nùria Plana Gil

Metge Adjunt del Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Pediatra.

Dra. Laura Fernández Sender

Resident del Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Dra. Anna Lafuerza Torres

Metge Adjunt Radioteràpia. Representant de la Comissió de Bioètica Assistencial.

Sr. Josep M^a Trabalón Domínguez

Representant de la Societat Civil.

Firma

Dr. Josep M^a Alegret Colomé
Secretario CEIC

Reus, 31 de Enero de 2013
Ref. CEIC : 13-01-31/1proj6



RESULTADO EXPEDIENTE - P112/01535

Centro Solicitante: FUNDACION INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA PERE VIRGILI

DL PERE RIVERA

Centro Realizador: HOSPITAL SAN JUAN DE REUS

Título: Desarrollo de un modelo de cribado de la retinopatía diabética a partir de una cohorte histórica, generando una aplicación de apoyo clínico

RESOLUCIÓN PROVISIONAL DE CONCESIÓN

Estado de Resolución Provisional de Concesión : NO CONCEDIDO

RESOLUCIÓN PROVISIONAL DE CONCESIÓN

Apreciada/o Investigador/a,

Su proyecto ha sido evaluado por la Comisión Técnica de Evaluación (CTE), en el área temática correspondiente del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), y por la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP).

Tal como establece la convocatoria en su artículo 99 de la Acción Estratégica en Salud (AES) de 2012, el proceso de evaluación se ha realizado en dos etapas:

En una primera fase, la ANEP ha dirigido la evaluación de los aspectos científico-técnicos de la propuesta (valoración del equipo investigador, valoración científica y valoración económica del proyecto) y, en paralelo, y de manera independiente, el proyecto también fue evaluado desde el punto de vista estratégico y de oportunidad por la Comisión Técnica de Evaluación (CTE) del ISCIII, que le fue asignada en función del tema objeto de estudio. Esta evaluación estratégica atiende a los criterios marcados en el artículo 99.3 de la convocatoria.

En una segunda fase, que se desarrolló el pasado mes de septiembre, representantes de la ANEP y de las CTEs, analizaron y discutieron reuniones, todos los informes científicos y estratégicos emitidos. Fruto de estas reuniones fue la elaboración de los informes de síntesis, la calificación global de las propuestas y el orden de prelación de las mismas.

Estos informes fueron presentados por esta Subdirección General, como órgano instructor, a la Comisión de Selección, que en su reunión de 24 de octubre de 2012, validó el proceso de evaluación, sus conclusiones, y en función de las disponibilidades presupuestarias, estableció en su informe un punto de corte, por debajo del cual, las propuestas evaluadas no se pueden financiar.

Lamentablemente, le comunicamos que en el contexto global de todas las propuestas presentadas y evaluadas en esta convocatoria, y dentro del marco de las disponibilidades presupuestarias de 2012, su proyecto obtuvo una calificación por debajo del punto de corte marcado, no alcanzando por ello una calificación suficiente para poder ser financiado.

Le damos traslado del informe final de la evaluación de su propuesta y le agradecemos sinceramente su interés, que esperamos tenga continuidad en próximas convocatorias de la Acción Estratégica en Salud.

Equipo dirigido por un IP con amplia experiencia investigadora y profesional en el campo de la retinopatía diabética. El equipo de trabajo podría beneficiarse de la incorporación de alguien con formación y experiencia en informática, lo que reduciría los costes.

Se pretende establecer los intervalos óptimos para un programa de cribado de retinopatía diabética mediante cámara no miódrática y desarrollar el software informático para su aplicación en atención primaria. Para ello se utilizará un sistema de toma de decisiones validado, a partir de datos clínicos y las retinografías obtenidas en una cohorte de pacientes diabéticos seguida desde 2006.

El diseño planteado presenta varios problemas derivados de:

- El uso de una cohorte retrospectiva en la que no se incluyen sujetos en los que no se ha hecho retinografía, por lo que no puede descartarse un posible sesgo de selección derivado de las diferencias existentes entre los que se hacen retinografía, del 30-50% de los diabéticos tipo 2, y los que no.
- La existencia de una periodicidad ya indicada para el cribado por guías clínicas, lo que puede dificultar analizar el efecto de diferentes periodos de tiempo para el intervalo entre una prueba y la siguiente.
- La fiabilidad de la información recogida propia del empleo de bases de datos clínicas y retrospectivas. A la calidad dudosa de datos primarios hay que sumar que se trata de un estudio por etapas: 1º Generar un sistema; y 2º Pilotar el sistema sobre la misma población que se ha generado.

Recomendaciones:

- Antecedentes y Bibliografía. Sería conveniente revisar el apartado de antecedentes y las referencias bibliográficas. Las citas están poco actualizadas y no coincide la cita indicada en los antecedentes con la cita incluida en las referencias (por ejemplo, la cita 13 en antecedentes es realmente la 14).
- Hipótesis y Objetivos. Debería diferenciarse bien entre lo que es hipótesis, objetivos, metodología y aplicabilidad. Hay objetivos no abordables con la metodología propuesta.
- Metodología: 1). El diseño propuesto no es el más adecuado para el abordaje de los intervalos de tiempo entre un periodo y otro y, por tanto, el diseño de un software específico. La selección de una cohorte retrospectiva a partir de los diabéticos tipo 2 cribados puede introducir un sesgo de selección. 2). Se quieren estudiar los intervalos de tiempo del cribado y su efecto sobre el desarrollo y evolución de la retinopatía diabética. Este objetivo requeriría definir como mínimo en qué momento se incluyen los sujetos (cohorte de inyección) y el número mínimo de retinografías necesarias. En ningún momento se define el punto de inicio. 3). El cálculo del tamaño de muestra que se realiza no se justifica. Realmente existe una muestra finita definida, 6433 sujetos, por lo que el cálculo de la potencia estimada sería más indicado. 4). Muy mala definición de variables de estudio. Se indica sólo variables epidemiológicas, endocrinológicas y sociodemográficas sin identificarlas. Posteriormente se comenta que se calculará la incidencia de retinopatía para las variables definidas. 5). En el análisis de datos se deberían utilizar tasas de incidencia. 6). El tiempo de evolución de la enfermedad es una variable clave, no tiene sentido dicotomizarla en más y menos de 10 años como proponen los autores. 7). Parece ser que la misma población de estudio definida para construir el esquema de cribado sería la que se utilizará para validar el modelo propuesto. Lo ideal sería buscar una población diferente.
- Plan de Trabajo y Actividades a Realizar. La información parece que ya está recogida y gran parte de las actividades se dejan en manos de servicios externos, lo que dificulta saber la función de los investigadores. De hecho, en el cronograma no se indican los participantes.

RESOLUCIÓN DEFINITIVA DE CONCESIÓN

Ayuda cofinanciada por el FEDER

PRESUPUESTO CONCEDIDO DEFINITIVO				
	1ª ANUALIDAD	2ª ANUALIDAD	3ª ANUALIDAD	TOTAL
BIENES/SRV	8.000,00	1.000,00	11.000,00	20.000,00
PERSONAL	0,00	0,00	0,00	0,00
VIAJES	0,00	500,00	1.000,00	1.500,00
SUBTOTALES	8.000,00	1.500,00	12.000,00	21.500,00
Costes ind. 21,00 %	1.680,00	315,00	2.520,00	4.515,00
TOTALES	9.680,00	1.815,00	14.520,00	26.015,00

PERSONAL CONCEDIDO DEFINITIVO CON CARGO AL PROYECTO

Personal con Cargo	Concedido Definitivo
Titulado superior	0
Titulado medio	0
Técnico FP	0

EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

Nombre	Apellido 1	Apellido 2	Tipo	Ded.
JOSE ANTONIO	BUIL	GALVO	Colaborador	UNICA
PERE	ROMERO	AROCA	IP	UNICA
JOSEP	BASORA	GALLISA	Colaborador	COMPARTIDA
RAMON	SAGARRA	ALAMO	Colaborador	COMPARTIDA
ISABEL	MENDEZ	MARIN	Colaborador	UNICA
MARC	BAGET	BERNALDIZ	Colaborador	UNICA
ANNA	TORRES	CREIXENTI	Colaborador	UNICA
JAVIER	REYES	TORRES	Colaborador	COMPARTIDA

CAUSAS DEFINITIVAS DE DENEGACIÓN O CONTESTACIÓN A LAS ALEGACIONES

Una vez leídas las alegaciones recibidas, y habiendo revisado todos los informes de evaluación emitidos, la Comisión Técnica de Evaluación ha acordado estimarlas.

El órgano instructor de acuerdo con las disponibilidades presupuestarias, propone la financiación de la ayuda solicitada para la realización de su proyecto, en los términos indicados anteriormente.

La propuesta está ajustada al marco presupuestario de la presente convocatoria.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabètica

Sofia de la Riva fernández

ANEXO III

GOBIERNO DE ESPAÑA		MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD		IS̄C Instituto de Salud Carlos III	
RESULTADO EXPEDIENTE - PI15/01150					
Centro Solicitante: FUNDACION INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA PERE VIRGLI					
Centro Realizador: HOSPITAL SAN JUAN DE REUS					
Título: Ampliación e implantación de una aplicación de apoyo clínico para el cribado de retinopatía diabética, incluyendo la lectura automática de imágenes.					
RESOLUCIÓN PROVISIONAL DE CONCESIÓN					
Ayuda susceptible de ser cofinanciada por el FEDER					
Estado de Resolución Provisional de Concesión : CONCEDIDO					
PRESUPUESTO CONCEDIDO PROVISIONAL					
	1ª ANUALIDAD	2ª ANUALIDAD	3ª ANUALIDAD	TOTAL	
BIENES/SRV	12.970,00	6.000,00	0,00	18.970,00	
PERSONAL	0,00	0,00	0,00	0,00	
VIAJES	0,00	1.500,00	1.500,00	3.000,00	
SUBTOTALES	12.970,00	7.500,00	1.500,00	21.970,00	
Costes ind. 21,00 %	2.723,70	1.575,00	315,00	4.613,70	
TOTALES	15.693,70	9.075,00	1.815,00	26.583,70	
PERSONAL CONCEDIDO PROVISIONAL CON CARGO AL PROYECTO					
Personal con Cargo			Concedido Provisional		
Titulado superior			0		
Titulado medio			0		
Técnico FP			0		
EQUIPO DE INVESTIGACIÓN					
Nombre	Apellido 1	Apellido 2	Tipo	Ded.	
AIDA	VALLS	MATEU	Colaborador	UNICA	
PERE	ROMERO	AROCA	IP	UNICA	
RAMON	SAGARRA	ALAMO	Colaborador	UNICA	
ANTONIO	MORENO	RIBAS	COIP	UNICA	
MARC	BAGET	BERNALDIZ	Colaborador	UNICA	
HAMED	HABIBI	AGHDAM	Colaborador	UNICA	
SOFIA	DE LA RIVA	FERNANDEZ	Colaborador	UNICA	
RESOLUCIÓN PROVISIONAL DE CONCESIÓN					
El Órgano instructor, visto el informe emitido por la Comisión de Selección, BOE Nº 53 de 3 marzo de 2015, en su reunión de 14 de julio de 2015 y, de acuerdo con las disponibilidades presupuestarias, propone la financiación de la ayuda solicitada para la realización de su proyecto en los términos económicos indicados anteriormente. El presupuesto solicitado se ha modificado en el proceso de evaluación de acuerdo con la valoración económica de los objetivos propuestos y las limitaciones presupuestarias.					

Reus, Abril 2017

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabética

Sofia de la Riva fernández

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabética

Sofia de la Riva fernández

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabética

Sofia de la Riva fernández

