

Modelo predictivo para progresión de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

A Predictive Model for Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Magdevis Ruiz Miranda^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9751-3915>

Meisy Ramos López² <https://orcid.org/0000-0002-8709-063X>

Nilia Victoria Escobar Yéndez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5327-2294>

Yaimet Pérez Infante¹ <https://orcid.org/0000-0001-9170-3606>

Vivian Vera Vidal¹ <https://orcid.org/0000-0002-2254-5947>

¹Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso, Centro Oftalmológico Santiago de Cuba. Cuba.

²Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: magderuiz@infomed.sld.cu

RESUMEN

Objetivo: Elaborar un modelo predictivo teniendo en cuenta la asociación entre la hemoglobina glicosilada y albuminuria con la progresión de la retinopatía diabética.

Métodos: Se realizó un estudio analítico de casos y controles en el Centro Oftalmológico de Santiago de Cuba, en pacientes con diagnóstico de retinopatía diabética, en el período comprendido desde octubre del 2017 a octubre del 2019. Se utilizó la media, desviación estándar, odds ratio, riesgo atribuible en expuesto y poblacional. Se realizó regresión logística binaria, para evaluar la probabilidad de progresión, se realizó validación interna del modelo.

Resultados: En la probabilidad de progresión de los factores estudiados, se encontró que los coeficientes asociados a las variables fueron significativos. Los valores de OR fueron mayores que uno para un nivel significación de 0,05. Valores

de hemoglobina glicosilada > 7 % se asocian con cuatro veces más probabilidad de progresión de retinopatía diabética, con valores de microalbuminuria, la probabilidad de progresión es de 3,5 % y si están presentes ambos factores de forma combinada, el riesgo de progresión de RD es 14,5 veces mayor.

Conclusiones: Los niveles de hemoglobina glicosilada superiores al 7 % y la microalbuminuria son factores predictores de progresión de retinopatía diabética, cuya aparición combinada incrementa el riesgo en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2.

Palabras clave: retinopatía diabética; hemoglobina glicosilada; albuminuria; progresión; factor predictivo.

ABSTRACT

Objective: To elaborate a predictive model taking into account the association between glycosylated hemoglobin and albuminuria with the progression of diabetic retinopathy.

Methods: An analytical case-control study was conducted in Centro Oftalmológico, of Santiago de Cuba, in patients with a diagnosis of diabetic retinopathy, in the period from October 2017 to October 2019. The mean, standard deviation, odds ratio, attributable risk in exposed and population were used. Binary logistic regression was performed to evaluate the probability of progression, while the model was performed an internal validity.

Results: In the probability of progression of the studied factors, the coefficients associated with the variables were found to be significant. The OR values were greater than one for a significance level of 0.05. The values of glycosylated hemoglobin greater than 7 % are associated with four times more probability of progression of diabetic retinopathy; with values of microalbuminuria, the probability of progression is 3,5 %; and, if both factors are present in combination, the risk of progression of diabetic retinopathy is 14.5 times higher.

Conclusions: Glycosylated hemoglobin levels above 7 % and microalbuminuria are predictors of progression of diabetic retinopathy, whose combined occurrence increases the risk in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: diabetic retinopathy; glycosylated hemoglobin; albuminuria; progression; predictive factor.

Recibido: 20/03/2023

Aceptado: 03/11/2023

Introducción

La diabetes *mellitus* (DM), en especial tipo 2, es uno de los grandes problemas de salud pública mundial y uno de los mayores desafíos del siglo XXI. Se considera junto con la obesidad, una de las mayores epidemias de las enfermedades crónicas no transmisibles, con un incremento global alarmante.⁽¹⁾

La Federación Internacional de Diabetes reportó un aumento de 463 millones de personas diabéticas en todo el mundo en el año 2019 y espera que esta cifra se eleve en los próximos años, hasta alcanzar 700 millones de personas diabéticas en el año 2045.⁽²⁾

La diabetes *mellitus* en Cuba no escapa a la tendencia mundial, con incremento de la prevalencia de esta enfermedad cada año. Según los datos del *Anuario de Estadísticas de Salud*,⁽³⁾ la prevalencia de diabetes aumentó a 66,7 por 1000 habitantes en el año 2019, comparado con 64,3 por 1000 habitantes en el año 2018; en la provincia Santiago de Cuba de modo similar se observó un incremento de esta enfermedad, con una prevalencia de 53,4 en el año 2018 y 54,8 por 1000 habitantes en el año 2019.

La diabetes tipo 2 es el tipo más común de diabetes y representa el 90 % de los casos en todo el mundo, se distingue con más frecuencia en adultos mayores, pero se evidencia cada vez más en niños y adultos jóvenes por los niveles crecientes de obesidad, inactividad y dieta inapropiada. Suele ser imposible determinar el momento exacto de la aparición de la diabetes tipo 2.⁽²⁾

Como consecuencia, el período prediagnóstico es a menudo prolongado y es probable que entre un tercio y la mitad de las personas con este tipo de diabetes no reciban el diagnóstico correspondiente. Si no se identifica la enfermedad por un

tiempo prolongado, en el momento del diagnóstico pueden ya estar presentes complicaciones como la retinopatía diabética.^(2,4)

La retinopatía diabética (RD) es una de las complicaciones más graves de la DM y en los países industrializados se considera la causa principal de pérdida visual y ceguera en adultos.^(5,6,7,8) Flaxel y otros⁽⁹⁾ publicaron en la Academia Americana de Oftalmología, que la RD es una de las principales causas de nuevos casos de ceguera legal entre los estadounidenses en edad laboral y representa una de las principales causas de ceguera en este grupo de edad en todo el planeta. Con una tasa de prevalencia para todos los adultos con diabetes de 40 años o más en los Estados Unidos de América de 28,5 % (4,2 millones de personas).

A nivel mundial, la tasa de prevalencia de RD se estimó en 103, 12 millones de personas, la RD que amenaza la visión tiene una prevalencia de 28,54 millones, se plantea además que las zonas más afectadas son África con el 35,90 %, América del Norte y el Caribe con el 33,30 %.⁽⁷⁾

En Cuba, en el año 2016, se realizó la encuesta rápida de ceguera evitable, en la que se incluyó la RD, conocida como *Rapid Assessment of Avoidable Blindness (RAAB)*, dirigida por el Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer donde se encontró una prevalencia de RD del 20 % en el adulto mayor diabético.⁽⁵⁾

Con respecto a la discapacidad visual y ceguera por retinopatía diabética en Cuba, el estudio más reciente fue realizado por Rodríguez y otros⁽¹⁰⁾ quienes encontraron una prevalencia de discapacidad visual grave y ceguera por RD de 16,7 %, este resultado es superior a lo estimado por la OMS de manera global.

La RD es asintomática en sus etapas iniciales, lo que significa que las personas no tienen síntomas visuales hasta que la enfermedad progresa a etapas más graves, cuando el daño en la retina está bien avanzado. No existen signos de alerta temprana, el riesgo de ceguera puede ser reducido de manera significativa, si se detecta y se trata de forma oportuna; por lo tanto, la exploración oftalmológica en el paciente diabético juega un papel fundamental en la prevención de la ceguera.⁽¹¹⁾

Con respecto a su historia natural, la RD progresa de manera ordenada desde etapas leves a más graves cuando no hay una intervención adecuada. Es importante reconocer las etapas en las que el tratamiento puede resultar más beneficioso. Varias décadas de investigación clínica proporcionan datos excelentes

sobre el curso natural de la enfermedad y sobre estrategias de tratamiento que son 90 % efectivas para prevenir la aparición de una pérdida grave de la visión.⁽⁹⁾

La utilidad de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en el seguimiento clínico del paciente con diabetes tipo 2, adquiere relevancia a partir del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), en el que se realizó una comparación randomizada entre un control intensivo de la HTA y de la diabetes con la aparición de complicaciones. En él se observó que el control estricto de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2, retrasó la progresión de la RD y otras complicaciones microvasculares de la enfermedad. Los niveles promedio de hemoglobina glicosilada fueron del 7 % en el grupo de tratamiento intensivo y el 7,9 % en el grupo control.^(12,13)

El seguimiento de los pacientes de este estudio, continuó con sus médicos de cabecera durante 10 años y en este período de tiempo se obtuvo un hallazgo de sumo interés, las diferencias de la HbA1c obtenidas en el estudio inicial se perdieron, a pesar de lo cual se sostenía la reducción del riesgo de eventos micro y macrovasculares.⁽¹⁾ Este fenómeno fue llamado “efecto legado” o “memoria glucémica”, lo que permitió demostrar que los beneficios del control glucémico, a un nivel lo más cercano posible a lo normal, en los primeros años luego del diagnóstico, tienen un efecto prolongado en la reducción del riesgo de aparición de complicaciones crónicas.⁽¹⁾

Otros estudios como The Veterans Affairs Diabetes trial (VAP), Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (ADVANCE), Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD), por sus siglas en inglés, reflejan que un control glucémico más exigente (HbA1c < 6,5 %), no se asocia a mayor reducción en el riesgo de complicaciones vasculares que lo obtenido con HbA1c < 7 %, y produce dos a tres veces más hipoglicemia. Se asocia además con mayor riesgo de mortalidad, especial en pacientes de edad avanzada, con enfermedad cardiovascular previa.⁽¹⁾ Esto motivó diferentes metas de tratamiento por las distintas guías de atención del paciente diabético.⁽¹⁾

Cuando se analiza la nefropatía y la retinopatía diabética, se plantea que las alteraciones microvasculares de la retina y del glomérulo renal tienen un

mecanismo fisiopatológico similar, donde juegan un papel preponderante los mecanismos bioquímicos que se desencadenan por la hiperglucemia crónica; por lo cual la presencia de microalbuminuria, como marcador de daño renal en el diabético, tal vez se asocia a la presencia de retinopatía.^(14,15,16,17)

En nefrología, la presencia de RD es utilizada como marcador de nefropatía diabética. Investigaciones como la realizada por Castellano y otros⁽¹⁸⁾ avalan este hecho, estos autores encontraron una especificidad diagnóstica de la retinopatía del 100 % y una sensibilidad diagnóstica del 65 % en los pacientes diabéticos tipo 2 para nefropatía diabética. En este sentido se realiza biopsia renal para diagnóstico de nefropatía, a pacientes diabéticos cuando se observa aumento de la proteinuria, en ausencia de retinopatía; signos que sugieren daño renal no diabético.

El estudio de los mecanismos fisiopatológicos de la retinopatía y la nefropatía diabética enriquecen el análisis de la microangiopatía, pero visibles en tipos celulares diferentes. Las lesiones de retinopatía diabética se producen al dañarse los pericitos retinianos y las células endoteliales por el incremento del sorbitol intracelular en la barrera hematorretinal y favorecen la proliferación. Las lesiones de nefropatía se producen por el engrosamiento de la membrana basal y los cambios en la permeabilidad glomerular que, junto con la expansión mesangial explican la glomeruloesclerosis difusa y nodular.⁽¹⁸⁾

En la práctica clínica se observa un aumento de pacientes diabéticos tipo 2 que llegan a consulta de retina con un diagnóstico tardío de RD, con gran compromiso de la visión y en otros casos un progreso de la enfermedad con daños devastadores en las estructuras retinianas a pesar del tratamiento realizado. Lo que expresa la necesidad de trabajar con un enfoque multidisciplinario en todos los niveles de atención de salud sobre los factores de riesgo de esta enfermedad, ya que la retinopatía diabética es prevenible en el 80 % de los pacientes, según la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁽⁸⁾ y la Federación Internacional de Diabetes (IDF).⁽²⁾ Diversas investigaciones a nivel mundial analizaron el papel de la HbA1c y la albuminuria en el desarrollo de la RD, pero vistos como factores independientes; el efecto que ejerce la combinación de ambos factores en la progresión de esta enfermedad, se ha estudiado poco.

Por la necesidad de actuar sobre los factores de riesgo de progresión de RD, en función de frenar el paso a formas graves de la enfermedad, responsables de la pérdida de visión en el paciente diabético tipo 2, se realiza la presente investigación, con el objetivo de elaborar un modelo predictivo teniendo en cuenta la asociación entre la hemoglobina glicosilada y albuminuria con la progresión de la retinopatía diabética.

Métodos

Se realizó un estudio analítico de casos y controles en el Centro Oftalmológico de Santiago de Cuba, con pacientes con diagnóstico de retinopatía diabética, en el período comprendido desde octubre de 2017 a octubre de 2019.

La población del estudio estuvo integrada por todos los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, remitidos a consulta de Retina con diagnóstico de retinopatía diabética confirmado por la autora, en al menos uno de sus ojos y que cumplieron con los criterios de selección.

Para esta etapa se determinó una muestra representativa de la población. El cálculo fue realizado a través del programa EPIDAT 3.0, utilizando un nivel de confianza del 95 % ($\alpha = 0,05$) y una potencia del 80 % ($\beta 0,80$). Para la proporción esperada de la exposición entre los casos y los controles se empleó un 0,66 y 0,35. Se obtuvo un tamaño de muestra para casos de 30 y en el caso de los controles se tomaron por cada caso dos controles, por lo que quedó conformada la muestra de controles por 60 pacientes. Ambos grupos de pacientes fueron seleccionados de la población mediante muestreo aleatorio simple.

Los grupos de estudio de casos y controles quedó conformado por: pacientes con progresión de retinopatía diabética a pesar del tratamiento realizado en uno o ambos ojos, dado por la presencia de lesiones que determinan el nivel de gravedad de la retinopatía no proliferativa (RDNP), tales como el aumento de los microaneurismas, hemorragias retinianas, exudados duros, exudados blandos, así como, arrosamiento venoso y anomalías microvasculares intrarretinianas, en más de dos cuadrantes a pesar del tratamiento realizado.

En el caso de la retinopatía diabética proliferativa (RDP), el aumento de áreas de neovascularización, frecuencia y magnitud de hemorragia vítrea o prerretiniana, extensión de las proliferaciones fibrovasculares, desprendimiento de retina traccional o mixto y neovascularización en iris o ángulo camerular. Estos signos indican el paso a un estadio mayor de la enfermedad.

Los controles por los pacientes sin progresión de la retinopatía diabética, quienes se mantuvieron estables en todos los controles realizados.

La variable dependiente fue progresión de retinopatía diabética y las variables independientes fueron: hemoglobina glicosilada >7 % y albuminuria en el rango de microalbuminuria (30 – 300 mg/L).

Para la obtención de la hemoglobina glicosilada se realizó determinación en sangre humana de HbA1c, mediante método inmunoturbidimétrico utilizando el equipo Cobas-C 311 de la firma Roche Hitachi con casete A1c-3 (Tina Guent HemoglobinA1c gen 3) y el Hbw-3 Cobas c Systems, distribuido por Roche de procedencia alemana.

Para el examen de albuminuria se utilizó el UMELISA MICROALBÚMINA, que es un ensayo inmunoenzimático heterogéneo de tipo sándwich simple, para la cuantificación de albúmina humana en muestras de orina ordinarias, diseñado y producido por el Centro Cubano de Inmunoensayo, utilizando el equipo PK 521 (SUMA).

Se determinó la fuerza de asociación (causal o no), mediante el cálculo del odds ratio (razón de productos cruzados), riesgo atribuible porcentual en expuestos (RAPE) y riesgo atribuible poblacional porcentual (RAPP).

Se utilizaron como elementos de validación el intervalo de confianza al 95 % y la prueba de hipótesis de la ji al cuadrado. Se realizó además regresión logística binaria para predecir la probabilidad que un paciente con hemoglobina glicosilada elevada y albuminuria anormal tenga progresión de la retinopatía diabética. Para la construcción del modelo todas las variables fueron llevadas a una escala cualitativa dicotómica.

La validación interna del modelo para evaluar su rendimiento se obtuvo a través de la discriminación y la calibración. Para la discriminación se tuvieron en cuenta los siguientes elementos: sensibilidad, especificidad, área bajo la curva ROC (Receiver

Operating Characteristic), índice de validez, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva, razón de verosimilitud negativa, prueba de Hosmer-Lemeshow.

Se tuvieron en cuenta aspectos bioéticos, como el aval del Comité de Ética del hospital, y del aval del Consejo Científico de la institución y se tuvieron en cuenta los principios éticos de la Declaración de Helsinki, que rigen las investigaciones que se realizan en seres humanos.

Resultados

La glicación de biomoléculas es un factor clave en muchas de las complicaciones asociadas a la diabetes. La HbA1c constituye un fiel indicador para evaluar a los pacientes diabéticos tipo 2.⁽¹⁹⁾

En la tabla 1 se muestran los valores de hemoglobina glicosilada según el parámetro establecido de control metabólico (7 %), el grupo de estudio y el período evaluado. En el primer chequeo realizado, antes de tratar el paciente, se encontró que el 90 % de estos presentaron valores de HbA1c superiores al 7 % y en los controles al 61,6 %.

Existió asociación causal entre el mal control metabólico y la progresión de la retinopatía diabética, por lo que constituyó un factor de riesgo. De ahí que sea cinco veces más probable que un paciente con niveles de HbA1c superiores al 7 % al diagnóstico tenga progresión, con respecto a otro con niveles inferiores a este valor. Esta asociación también se encontró a los tres meses de tratamiento, que se observó un riesgo de 2,66 veces.

A medida que aumentó el tiempo de tratamiento, se logró que un mayor número de pacientes alcanzaran niveles óptimos de hemoglobina glicosilada, por lo que no se encontró asociación causal a los seis meses, nueve meses y al año de seguimiento. Con respecto a las medidas de impacto potencial, el resultado del RAPE arrojó que, si se lograra disminuir o eliminar la presencia de hemoglobina glicosilada elevada (>7 %) en los pacientes diabéticos tipo 2, se reduciría la progresión de la RD en el 82 % de este grupo de enfermos.

En el caso del RAPP se encontró que, si se lograra disminuir o eliminar la presencia HbA1c mayor del 7 % en los pacientes diabéticos tipo 2, se reduciría la progresión de la RD en toda la población en un 73 %.

Tabla 1 - Pacientes según valores de hemoglobina glicosilada en cada trimestre y grupos de estudio

Períodos de estudio	Pacientes (30) HbA1c				Controles (60) HbA1c				OR	IC	P
	>7		Hasta 7		>7		Hasta 7				
	No	%*	No	%*	No	%*	No	%*			
Inicial	27	90,0	3	10,0	37	61,6	23	38,3	4,97**	1,54-6,01	0,004
3 meses	25	83,3	5	16,6	38	63,3	22	36,6	2,66**	1,05-6,76	0,03
6 meses	20	66,6	10	33,3	30	50,0	30	50,0	1,84	0,75-4,53	0,17
9 meses	19	63,3	11	36,6	29	48,3	31	51,6	1,84	0,75-4,53	0,17
al año	15	50,0	15	50,0	23	38,3	37	61,6	1,49	0,61-3,61	0,37

*Porcentaje calculado según el total por columnas; OR: odds ratio IC: intervalo de confianza; ** (OR >1 límite inferior de IC >1 $p < 0,05$ [factor de riesgo]).

La albuminuria o albúmina urinaria es en la actualidad un método para el diagnóstico precoz de enfermedad renal diabética. Se considera un indicador de riesgo cardiovascular, pues refleja el estado de la vasculatura sistémica. Por lo menos en el 50 % de los pacientes con diabetes aparecerá la microalbuminuria positiva, signo precoz de nefropatía diabética, que se caracteriza por la excreción de pequeñas cantidades de albúmina en la orina.⁽²⁰⁾

En la tabla 2 se observa la asociación entre la albuminuria y la progresión de la retinopatía diabética en los diferentes períodos de estudio. La presencia de albuminuria anormal en el momento del diagnóstico de la enfermedad, antes que se iniciara algún tratamiento, constituyó un factor de riesgo, con asociación causal significativa, en especial la presencia de microalbuminuria.

Se determinó que un paciente con microalbuminuria tenía tres veces más probabilidad de progresión de la retinopatía, comparado con otro paciente con albuminuria normal. Esta asociación también se obtuvo a los tres meses, con una probabilidad de desarrollar progresión de 2,66 veces. No se encontró asociación en

los trimestres posteriores, resultado que obedece a la disminución de los niveles de albuminuria, en ambos grupos.

Al evaluar las medidas de impacto (RAEP y RAPP) se encontró que si se lograra disminuir o eliminar la presencia de albuminuria anormal (microalbuminuria) en los pacientes diabéticos tipo 2, se reduciría la progresión de la RD en el 79 % de estos enfermos. Además, si se lograra disminuir o eliminar la presencia de microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2, se reduciría la progresión de la RD en toda la población en un 69 %.

Tabla 2 - Pacientes según rango de albuminuria en cada trimestre y grupos de estudio

Períodos de estudio	Pacientes (30)				Controles (60)				OR	IC	P
	Alb anorm		Alb normal		Alb anorm		Alb normal				
	No	%*	No	%*	No	%*	No	%*			
Inicial	24	80,0	6	20,0	34	56,7	26	43,3	3,05*	1,09 - 8,56	0,02
3 meses	21	70,0	9	30,0	28	46,7	32	53,3	2,66*	1,05 - 6,76	0,03
6 meses	19	63,3	11	36,7	29	48,3	31	51,6	1,84	0,75 - 4,53	0,17
9 meses	18	60,0	12	40,0	27	45,0	33	55,0	1,83	0,75 - 4,46	0,17
al año	16	53,3	14	46,6	28	46,7	32	53,3	1,30	0,55 - 3,14	0,55

*Por ciento calculado por columna; OR: odds ratio IC: intervalo de confianza

** (OR>1 Límite inferior de IC >1 p<0,05 (Factor de Riesgo))

Modelo predictivo

Al determinar la probabilidad de que los factores de riesgo encontrados en la investigación sean responsables de la progresión de la RD, según modelo predictivo obtenido, se encontró que los coeficientes asociados a las variables fueron significativos. Los valores de OR (Exp (B)) fueron mayores que uno, con un nivel de significación de 0,05 ($p < 0,05$). Como se aprecia en la tabla 3, los intervalos de confianza no pasan por la unidad, o sea, se puede afirmar que tener una HbA1c inicial elevada (>7 %) y una albuminuria anormal (microalbuminuria) constituyen riesgo de progresión para la RD con la siguiente probabilidad:

Si un paciente tiene valores de hemoglobina glicosilada fuera de los valores normales (>7 %), al momento del diagnóstico de la RD, la probabilidad de tener progresión es cuatro veces mayor con respecto a un paciente con valores normales de este parámetro. Si un paciente tiene valores de albuminuria anormal (>30 mg/L), de forma específica en el rango de microalbuminuria al momento del diagnóstico de la RD, la probabilidad de tener progresión de la retinopatía es 3,5 veces mayor comparado con un paciente con valores normales de este parámetro.

Si un paciente tiene los dos factores de riesgo (hemoglobina glicosilada fuera de los parámetros normales (>7 %) y albuminuria anormal (microalbuminuria), entonces la probabilidad de tener una progresión de la retinopatía diabética es 14,5 veces (4,096 * 3,548) mayor que un paciente que no tiene presente estos factores de riesgo.

Tabla 3 - Modelo predictivo para la progresión de la retinopatía diabética

Variables del modelo	B	E.T.	Wald	GI	Sig.	Exp(B)	I.C. 95 % para EXP(B)	
							Inferior	Superior
HbA1c al diagnóstico >7%	1,410	,686	4,225	1	,040	4,096	1,068	15,710
Albumina anormal	1,266	,574	4,870	1	,027	3,548	1,152	10,924
Constante	-2,673	,721	13,757	1	,000	,069	--	-
HbA1c al diagnóstico y albumina anormal	P (de progresión de la RD al estar presentes ambos factores)					14,533	-	

Variable(s) introducida(s) en el paso 1: HbA1c al diagnóstico, albuminuria anormal

La tabla 4 muestra los parámetros que se utilizaron para la discriminación y calibración del modelo predictivo en función de su validez interna, en esta se observa que el área bajo la curva ROC fue de 0,70, por lo que se considera una discriminación adecuada. Al detallar la sensibilidad, esta fue de 73,3 % y la especificidad fue del 60,0 %, por lo que el modelo es útil para detectar pacientes con progresión de la RD si la HbA1c es superior al 7 % y el paciente presenta microalbuminuria (a mayor sensibilidad, menor especificidad).

Se obtuvo además un índice de validez del 64,4 %, un valor predictivo positivo del 47,83 %, valor predictivo negativo del 81,82 % (o sea, que un paciente con HbA1c mayor del 7 % y microalbuminuria, tiene una probabilidad aproximada de presentar progresión de RD del 48 % y si estos valores se encuentran dentro de parámetros normales la probabilidad de no tener progresión aproximada es de 82 %).

Con respecto a las razones de verosimilitud positiva y negativa, ellas muestran que el modelo es adecuado, ya que se considera que una prueba diagnóstica será mejor cuanto menor sea su razón de verosimilitud.

La calibración del modelo, obtenida a través de la prueba de Hosmer-Lemeshow, es buena, pues la p no fue significativa (0,6192). Ello refleja el grado de acuerdo entre las predicciones estimadas por el modelo y los resultados observados.

Tabla 4 - Discriminación y calibración del modelo predictivo

Área bajo la curva ROC	EE	IC
0,7033	0,0500 (%)	0,6054-0,8013
Sensibilidad	73,33	71,57-75,10
Especificidad	60,0	59,09-60,91
Índice de validez	64,44	63,83-65,06
Valor predictivo positivo	47,83	46,65-49,00
Valor predictivo negativo	81,82	80,61-83,02
Razón verosimilitud positiva	1,83	1,83-1,84
Razón verosimilitud negativa	0,44	0,44-0,45
Prueba Hosmer y Lemeshow	Estadígrafo g.I	p
	0,247 1	0,6192

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza $p \geq 0,05$.

Discusión

Con respecto a la HbA1c y el estadio clínico de la RD, los resultados de esta investigación se corresponden con lo observado por otros investigadores como Burgess y otros,⁽²¹⁾ quienes encontraron en África Subsahariana progresión de retinopatía en un 36,4 % de los pacientes estudiados. Observaron, además, que a

medida que aumentaban los valores de HbA1c media, empeoraba el estado de la retinopatía, en este sentido valores medios del 9,5 % se relacionaron con RDNP y valores superiores al 10 % con RDP.

Resultados similares fueron encontrados por *Kumari* y otros.⁽²²⁾ Por su parte *Song* y otros⁽²³⁾ también encontraron, que niveles medios de HbA1c más altos estuvieron presentes con mayor frecuencia en pacientes que presentaron progresión de la RD. Al evaluar el riesgo, estos valores fueron predictores de progresión de manera significativa independiente del tiempo de evolución de DM.

Con respecto al estudio de la progresión de RD en Cuba, no se encontró investigaciones sobre este tema; sí sobre el papel de la hemoglobina glicosilada en la aparición la RD. En tal sentido sobresale la investigación realizada por *Rodríguez*⁽²⁴⁾ en Granma, en la cual encontró que el mal control metabólico (HbA1c > 7 %) fue mayor, de manera significativa, en los pacientes con RD, con valores medios de HbA1c entre el 7,63 y el 8,53 %.

El desarrollo y progreso de la RD es un proceso complejo, en el cual participan múltiples factores y dentro de ellos se destaca la glicación de la hemoglobina. Ella altera las características biológicas del eritrocito, lo que trae consigo la pérdida de la deformabilidad, que es la capacidad que le permite atravesar pequeños vasos sanguíneos, como los capilares retinianos; esto provoca oclusión de la luz capilar y la consiguiente isquemia tisular.

La isquemia a su vez, provoca liberación de factores de crecimiento responsables de la neovascularización retiniana, que prosigue hacia la formación de tejido fibroso y desprendimiento de retina traccional. Por tal motivo el control glucémico es fundamental para evitar la progresión de la RD.

Al analizar el control metabólico en los períodos de seguimiento, el resultado se explica por el efecto legado o también llamado memoria metabólica. Modelos experimentales tanto *in vitro* como *in vivo* duplicaron con éxito el fenómeno de la memoria metabólica. Un buen control metabólico después de un período de mal control glucémico en ratas, no protege la retina del aumento del estrés oxidativo y continúa la apoptosis de las células retinianas. Lo que sugiere que los procesos submicroscópicos ya comienzan durante el periodo inicial de mal control metabólico. De manera similar en células aisladas en cultivos, el aumento de

fibronectina y colágeno tipo IV, no es con facilidad reversible después de eliminar el aumento de la glucosa; el estrés oxidativo y la apoptosis acelerada continúan.⁽²⁵⁾

Al analizar la albuminuria, investigaciones exponen que por lo menos en el 50 % de los pacientes con diabetes aparecerá la microalbuminuria positiva, signo precoz de nefropatía diabética. Se reporta que la excreción urinaria elevada de albúmina aumenta el riesgo de retinopatía diabética proliferativa y se asocia con una mayor prevalencia de esta.

Estas complicaciones microvasculares comparten los mismos mecanismos patogénicos y además se plantea que las células yuxtaglomerulares liberan prorenina y renina en respuesta a la hiperglucemia, lo que aumenta la expresión de la enzima convertidora de angiotensina en la retina, esto afecta negativamente la perfusión capilar, la estructura vascular y regula en forma elevada la expresión del VEGF lo que perpetua el daño.⁽²⁶⁾

En el presente trabajo se encontró un predominio del rango de microalbuminuria en ambos grupos de estudio, resultado que se corresponde con el estudio realizado por *Rani* y otros⁽²⁷⁾ quienes encontraron una prevalencia de microalbuminuria del 15,9 % comparado con el 2,7 % de macroalbuminuria. Estos autores de igual forma reportaron una asociación estadística significativa entre la presencia de microalbuminuria y RD, al relacionarla con las etapas clínicas de la retinopatía; las formas graves y proliferativa fueron mayores en los pacientes con microalbuminuria.

Por su parte *Sasso* y otros⁽²⁸⁾ encontraron que el aumento de la excreción urinaria de albúmina se asocia con RDNP grave y RDP. Al buscar estudios en Cuba y Santiago de Cuba no se encontró evidencia científica que abordara la relación entre la albuminuria y la progresión de RD.

Otros estudios^(29,30) realizaron modelos predictivos multivariantes con factores de riesgo para RD, como el tiempo de evolución, tratamientos hipoglucemiantes, HTA, índice de masa corporal, la presencia de dislipidemia, el control metabólico entre otros, pero solo evaluaron el riesgo de inicio o aparición de esta. El único estudio actualizado que evaluó la predicción de progresión de RD, con los valores de HbA1c y albuminuria, fue el realizado por *Zhang* y otros,⁽³¹⁾ en el cual, el aumento de HbA1c y la presencia de microalbuminuria fueron factores de riesgo independientes para

el desarrollo de la RD, siendo 1,13 veces la probabilidad de desarrollo y progresión de la RD en pacientes con HbA1c elevadas, y de 14,35 veces para la microalbuminuria, es decir, que la probabilidad fue mayor con la presencia de microalbuminuria. Resultado que no coincide con el presente estudio, en el cual el riesgo es mayor con la combinación de ambos factores.

El modelo predictivo elaborado presentó una adecuada discriminación y calibración, de ahí que sea útil para predecir progresión de RD, si los valores de HbA1c son superiores al 7 % y hay presencia de microalbuminuria en pacientes con DM tipo 2. Es una herramienta para el trabajo de la práctica clínica para todas las especialidades que atienden al paciente diabético en función de reducir la ceguera por retinopatía diabética.

Se puede concluir que los niveles de hemoglobina glicosilada superiores al 7 % y la albuminuria anormal en el rango de microalbuminuria son factores de riesgo predictores de progresión de RD, cuya aparición combinada incrementa el riesgo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Referencias bibliográficas

1. De Marziani G, Elbert AE. Hemoglobina Glicosilada. Utilidad y limitaciones en pacientes con enfermedad renal crónica. Rev Nefrol Dial Traspl. 2018 [acceso 19/11/2020];38(1):65–83. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/300/301>
2. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID. 9.ª ed. Bruselas: Bélgica: Federación Internacional de Diabetes; 2020 [acceso 06/11/2019]. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>
3. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2019.
4. Murillo Villicaña AR, Vanegas Rojas J, Gómez Alonso C, Chacón Valladares P. Dictamen de invalidez por complicaciones de Diabetes mellitus Tipo 2. Rev Aten Fam. 2019 [acceso 06/11/2020];26(3):85-9. Disponible en: http://revistas.unam.mx/index.php/atencion_familiar/article/view/70032/62062

5. Verdaguer Terradella J, Martínez Castro FG, Barría Von Bischhoffshausen F. Actualización de la Guía clínica de retinopatía diabética para Latinoamérica. 2016 [acceso 08/03/2020]. Disponible en: https://issuu.com/japhsion/docs/guia_clinica_rd_paa_ico_16_may_2017
6. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on diabetic eye care: The International Council of Ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. *Ophthalmology*. 2018 [acceso 17/03/2019];125(10):1608-22. Disponible en: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>
7. Teo ZL, Tham YC, Yan Yu MC, Chee ML, Rui TH, CHEUNG N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden Through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 [acceso 17/05/2021];128(11):1580-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.gov/33940045/>
8. Riddle M. Estándares para la atención médica de la diabetes. *Diabetes Care*. 2021 [acceso 08/11/2019];44(1):124-38. Disponible en: https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1
9. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Lim JI, Vernulokonda GA, Ying GS, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern. *American Academy of Ophthalmology*. 2020 [acceso 08/03/2020];127(1):66-145. Disponible en: <https://www.aaojournal.org/action/showPdf?pii=S0161-6420%2819%2932092-5>
10. Rodríguez Rodríguez B, Río Torres M, Padilla González CA, Barroso Lorenzo R, González Pozo A, Fernández Mora L, et al. Prevalencia de la discapacidad visual en el adulto diabético en Cuba. *Rev Cub Oftalmología*. 2021 [acceso 21/03/2022];34(1). Disponible en: <http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmología/article/view/1060>
11. Claramunt J. Retinopatía diabética desde la prevención integral de pesquisa en los centros de diabetes. *Rev Med Clin Condes*. 2016 [acceso 08/03/2018];27(2):195–203. Disponible en: <https://n9.cl/mqydf>
12. Melo LGN, Morales PH, Drummond KRG, Santos DC, Pizarro MH, Barro BSV, et al. Current epidemiology of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: a national multicenter study in Brazil. *BMC public health*. 2018 [acceso

- 20/03/2019];18(1):989. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1186/s12889-018-5859-x>
13. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Edición 2019. Rev ALAD. 2019 [acceso 08/03/2020]:77-81. Disponible en: https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
14. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Edición 2019. Rev ALAD. 2019 [acceso 08/03/2020]:77-81. Disponible en: https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
15. Licea Puig ME, Maciquez Rodríguez E, Cruz Hernández J. Factores de riesgo asociados con la aparición de la retinopatía diabética. Rev Cub Endocrinol. 2007 [acceso 09/03/2018];18(3). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532007000300006
16. Fernández Fernández B. Espectro de la nefropatía diabética en el siglo XXI [Tesis]. [Madrid]: Universidad Autónoma de Madrid; 2017 [acceso 09/03/2018]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/dctes?codigo=128196>
17. Sarduy Rodríguez A, Valdés Ramos E, Cruz Manzano E, Milanés Ojea M, Mompié Gómez G. Parámetros clínicos, bioquímicos y metabólicos predictores de complicaciones vasculares en diabéticos tipo 2. Rev MULTIMED. 2020 [acceso 19/11/2020];24(1):135-25. Disponible en:
<http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1854>
18. Castellano I, Covarsí A, Novillo R, Gómez-Martino JR, Ferrando L. Lesiones histológicas renales en pacientes con diabetes mellitus tipo II. Revista Nefrología. 2002 [acceso 28/05/2020];22(2):162-9. Disponible en:
<https://www.revistanefrologia.com/es-lesiones-histologicas-renales-pacientes-con-articulo-X0211699502014631>
19. Bracho Nava M, Stepenska Alvarez V, Sindas Villasmil M, Rivas de Casal Y, Bozo De González M, Duran Mojica A. Hemoglobina glicosilada o Hemoglobina Glicada ¿Cuál de las dos? Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la

- Universidad de Oriente. 2015 [acceso 23/11/2020];27(4):521-9. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=427744808002>
20. Benozzi SF, Pennacchiotti GL. Albuminuria: consideraciones preanalíticas y analíticas. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. 2017 [acceso 28/07/2019];51(1):45-51. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/535/53550497008.pdf>
- 21- Burgess PI, Harding SP, García Fiñana M, Beare NA, Glover S, Cohen DB, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy in Sub-Saharan Africa: A five-year cohort study. PLoSOne. 2017 [acceso 17/07/2020];12(8):181-359. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/citation?id=10.1371/journal.pone.0181359>
22. Kumari N, Bhargava M, Nguyen DQ, Gan ATL, Tan G, Cheung N, et al. Six-year incidence and progression of diabetic retinopathy in Indian adults: the Singapore Indian Eye study. Br J Ophthalmol. 2019 [acceso 17/07/2020];103(12):1732-9. Disponible en: <https://bjo.bmj.com/content/103/12/1732>
23. Song KH, Jeong JS, Kim MK, Kwon HS, Baek KH, Ko SH, et al. Discordance in risk factors for the progression of diabetic retinopathy and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 2019 [acceso 17/05/2020];10(3):745-752. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6497586/>
24. Rodríguez Martínez M, Otero Soler JA, Brizuela Labrada O, Satiesteban Sánchez HN, Berro Zamora AL. Valor pronóstico de la hemoglobina glicada HbA1c en el padecimiento de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus Tipo 2. Multimed. Revista Médica Granma. 2020 [acceso 17/06/2020];24(2). Disponible en: www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1919/1933
25. Kowluru RA, Mohammad G. Epigenetics and Mitochondrial Stability in the Metabolic Memory Phenomenon Associated with Continued Progression of Diabetic Retinopathy. Scientific Rep. 2020 [acceso 17/07/2020];10(1). Disponible en: <https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32313015/>
26. Lima Fontes M. Diabetic Retinopathy Pathophysiology [International Ophthalmologist contest]. Eye Wiki: American Academy of Ophthalmology; 2020

[acceso 23/02/2021]. Disponible en:
https://eyewiki.org/Diabetic_Retinopathy_Pathophysiology

27. Rani P K, Raman R, Gupta A, Pal SS, Kulothungan V, Sharma T. Albuminuria and diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus SankaraNethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 12). Diabetology & metabolic síndrome. 2011 [acceso 19/03/2020];3(1):1-8. Disponible en: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-3-9>

28. Sasso FC, Pafundi PC, Gelso A, Bono V, Costagliola C, Marfella R, et al. Relationship between albuminuric CKD and diabetic retinopathy in a real-world setting of type 2 diabetes: Findings from No blind study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2019 [acceso 19/03/2020];29(9):923-30. Disponible en: [https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753\(19\)30215-7/fulltext](https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753(19)30215-7/fulltext)

29. Castillo Otí. Prevalencia y factores de riesgo asociados a la RD en Cantabria [Tesis doctoral]. Santander: Universidad de Cantabria; 2016. [citado Feb 2020 16]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/9734>

30. Rodríguez Martínez M, Otero Soler JA, Brizuela Labrada O, Satiesteban Sánchez H N, Berro Zamora A L. Valor pronóstico de la hemoglobina glicada HbA1c en el padecimiento de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus Tipo 2. Multimed. Revista Médica Granma [Internet]. 2020 [acceso 17/06/2020];24(2). Disponible en: www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1919/1933.

31. Zhang X, Liu X, Huang F, Li D, Wu X, Li J, et al. Significance of microalbuminuria in predicting the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients. Int J Clin Exp Med. 2017 [acceso 22/04/2020];10(5):8208-15. Disponible en: <http://www.ijcem.com/files/ijcem0047784.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Magdevis Ruiz Miranda.

Curación de datos: Meisy Ramos López.

Análisis formal: Nilia Victoria Escobar Yéndez.

Adquisición de fondos: Yaimet Pérez Infante.

Investigación: Magdevis Ruiz Miranda.

Metodología: Magdevis Ruiz Miranda.

Recursos: Nilia Victoria Escobar Yéndez.

Software: Yaimet Pérez Infante.

Supervisión: Magdevis Ruiz Miranda.

Validación: Meisy Ramos López

Visualización: Vivian Vera Vidal

Redacción-borrador original: Magdevis Ruiz Miranda

Redacción-revisión y edición: Magdevis Ruiz Miranda