



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

PROGRAMA PARA EL CRIBADO POBLACIONAL

DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.

EXPERIENCIA EN EL

SECTOR SANITARIO DE BARBASTRO

M^a Carmen Rufas Ribas

Tesis Doctoral

Director y Tutor: Roberto Muga Bustamante

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2019

Universitat Autònoma de Barcelona

Tesis Doctoral

Programa de Doctorado de Medicina

Departamento de Medicina

**Programa para el cribado poblacional de la retinopatía
diabética. Experiencia en el Sector Sanitario de
Barbastro.**

Tesis presentada por M^a Carmen Rufas Ribas

Para optar al grado de Doctor

**Roberto Muga Bustamante
Director y Tutor de la Tesis**

**M^a Carmen Rufas Ribas
Doctoranda**

AGRADECIMIENTOS

Ante todo debo reconocer que he recibido una enorme ayuda para la realización de esta Tesis Doctoral, es fruto del esfuerzo de muchas personas y no hubiera podido realizarse sin la colaboración de todas y cada una de ellas. Por este motivo, deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todos los que de forma directa o indirecta han colaborado en hacer posible este trabajo.

A los pacientes, sin los cuales este trabajo no tendría sentido.

A los Servicios de Dirección de Atención Primaria, Servicio de Innovación y Dirección de Atención Especializada del Hospital de Barbastro, que confiaron en mí para poner en marcha este ilusionante proyecto. En especial a Víctor, Juan, Eduardo, Francisco y Alfredo, que me han ayudado a seguir adelante pese a los múltiples impedimentos hallados en el camino.

A todos los equipos de Atención Primaria en los Centros de Salud que han realizado la lectura de las retinografías y que han sido un motor importantísimo de ilusión y de ayuda desinteresada a lo largo de estos años.

Al Dr Roberto Muga, mi Director de Tesis, que con su ilusión y esperanza en el proyecto ha supuesto un estímulo constante y de una enorme ayuda en todas las fases del trabajo. A Arantza Sanvisens que tiene la virtud de hacer fácil lo difícil, y de tener las palabras de ánimo adecuadas para cada momento.

A mis amigos M^a José Cuello, Javier Lanuza y Paco Losfablos resolviendo dudas en cuestiones puntuales de su especialidad.

A mi familia, que me ha apoyado en todo momento, pese a que a veces, no se lo he puesto nada fácil. A Juan Carlos que está siempre ahí, aguantando todos mis cambios de humor. A mis hijos, Mario y Clara que dan sentido a todo lo que hago. A mis padres que me han enseñado a luchar por lo que realmente vale la pena, y a superarme en todo lo que hago. A Inma que ha creído siempre en mí y ha sido mi apoyo más importante, a Jesús que ha leído desinteresadamente todo lo que le he enviado. A Merche, Javier, Marcos, Alicia, Daniel, Laura, Eric, Elena, y Alexia por estar siempre cerca.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS	i
ABREVIATURAS.....	v
RESUMEN	ix
ABSTRACT	xi
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 DIABETES MELLITUS	3
1.1.1 <i>Definición y etiología</i>	3
1.1.2 <i>Epidemiología</i>	3
1.1.3 <i>Fisiopatología</i>	4
1.1.4 <i>Diagnóstico</i>	4
1.1.5 <i>Clasificación</i>	5
1.1.6 <i>Complicaciones</i>	5
1.1.7 <i>Tratamiento</i>	7
1.2 RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	8
1.2.1 <i>Definición</i>	8
1.2.2 <i>Epidemiología</i>	8
1.2.3 <i>Factores de riesgo</i>	9
1.2.4 <i>Patogenia</i>	12
1.2.5 <i>Clínica</i>	15
1.2.6 <i>Principales lesiones</i>	16
1.2.7 <i>Clasificación clínica</i>	19
1.2.8 <i>Exploración</i>	21
1.2.9 <i>Diagnóstico</i>	22

1.2.10	Tratamiento.....	22
1.3	TELEOFTALMOLOGÍA.....	24
1.3.1	Teleoftalmología en el cribado de la RD.....	25
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	29
2.1	HIPÓTESIS.....	31
2.2	OBJETIVOS.....	31
2.2.1	Objetivo principal.....	31
2.2.2	Objetivos secundarios.....	31
3.	PACIENTES Y MÉTODOS.....	33
3.1	ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	35
3.2	PROGRAMA DE CRIBADO DE RD.....	41
3.3	SELECCIÓN DE PACIENTES EN ESTUDIO.....	53
3.4	PERIODO DE ESTUDIO.....	54
3.5	VARIABLES DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS.....	54
3.5.1	Variables del estudio y definiciones.....	55
3.6	VISITAS INICIALES Y DE SEGUIMIENTO.....	61
3.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	62
4.	RESULTADOS.....	65
4.1	PERIODO DE PRUEBA – SEPTIEMBRE 2008 / DICIEMBRE 2009.....	67
4.1.1	Características de la población en estudio.....	67
4.1.2	Concordancia diagnóstica.....	67
4.1.3	Valoración de la prueba diagnóstica. Sensibilidad, especificidad y VP.....	72
4.2	PERIODO DE ESTUDIO – SEPTIEMBRE 2008 / JUNIO 2015.....	72
4.2.1	Características de la población en estudio.....	72
4.2.2	Resultados de las RTG.....	76
4.3	ANÁLISIS DE INCIDENCIA DE RD.....	81
4.4	ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE RD.....	84

5. DISCUSIÓN	87
6. CONCLUSIONES	101
7. LÍNEAS DE FUTURO	105
8. ANEXO.....	109
8.1 ÍNDICE DE FIGURAS	111
8.2 ÍNDICE DE IMÁGENES	113
8.3 ÍNDICE DE TABLAS.....	115
9. BIBLIOGRAFÍA	117

ABREVIATURAS

ACCORD: *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes.*

ADA: Asociación Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*).

ADO: Antidiabéticos orales.

AGEs: Productos de la glicación avanzada (*Advanced Glycation end-products*).

AGF: Angiografía con fluoresceína.

AMIR: Anomalías microvasculares intrarretinianas.

AP: Atención Primaria.

BHR: Barrera hematorretiniana.

CE: Células endoteliales.

CIAP T-90: Clasificación Internacional de Atención Primaria, capítulo T: aparato endocrino, metabolismo y nutrición, código 90 correspondiente a diabetes mellitus.

DAG: Diacilglicerol.

DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial.*

DM: Diabetes mellitus.

DM1: Diabetes mellitus tipo 1.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad.

EAP: Enfermedad arterial periférica.

EDIC: *The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study.*

EMD: Edema macular diabético.

EPR: Epitelio pigmentario de la retina.

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*.

FIELD: *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*.

HbA_{1c}: Hemoglobina glicosilada.

HTA: Hipertensión arterial.

IC: Intervalo de confianza.

IDF: Federación Internacional de la diabetes (*International Diabetes Federation*)

IMC: Índice de masa corporal.

κ : Índice de concordancia kappa.

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica (*Optical Coherence Tomography*).

OCTA: Tomografía de Coherencia Óptica Angiografía (*Optical Coherence Tomography Angiography*).

OD: Ojo derecho.

OI: Ojo izquierdo.

OMI-AP: Oficina Médica Informatizada para Atención Primaria o historia clínica electrónica para Atención Primaria.

OMS: Organización mundial de la salud.

P-a: Personas – año.

PACS: Sistema de Archivo y Comunicación de Imágenes (*Picture Archiving and Communications System*).

PFCR: Panfotocoagulación de la retina.

PKC: Proteinkinasa C.

RD: Retinopatía diabética.

RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa.

RDP: Retinopatía diabética proliferativa.

RIQ: Rango intercuartil.

RTG: Retinografía.

RR: Riesgo relativo.

SALUD: Sistema Aragonés de Salud.

SM: Síndrome metabólico.

SQL: Lenguaje de consulta estructurada (*Structured Query Language*).

SSB: Sector Sanitario de Barbastro.

SRA: Sistema renina-angiotensina.

UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study*.

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*).

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

WESDR: *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*.

RESUMEN

Contexto: en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), la frecuencia de exploraciones oftalmológicas para detectar Retinopatía Diabética (RD) ha sido generalmente baja. Si la RD sigue siendo una de las principales causas de ceguera evitable, interesaba desarrollar programas de cribado de la enfermedad. La retinografía (RTG) no midriática es una herramienta diagnóstica que puede facilitar la implantación de programas de cribado poblacional de la DM2.

Objetivo: analizar los resultados de un programa de cribado poblacional de RD con RTG no midriática en los pacientes diagnosticados de DM2 del Sector Sanitario de Barbastro (SSB).

Pacientes y métodos: pacientes con DM2 que entran en el Programa de Cribado del SSB entre Septiembre de 2008 y Junio de 2015. Se establece un periodo inicial (Septiembre 2008 - Diciembre 2009) para determinar la concordancia diagnóstica en la interpretación de RTGs entre Atención Primaria (AP) y Atención Especializada y un periodo de consolidación (Enero 2010 - Junio 2015) para el programa. La tasa de incidencia de RD se calculó en personas-año (p-a). Se estimó la aparición de RD mediante análisis de supervivencia (Kaplan-Meier) y se realizó un modelo de regresión de Cox para determinar los factores de riesgo de RD.

Resultados: Un total de 6.294 pacientes fueron citados en AP para RTG, de los cuales un 84,4% (n = 5.313) acudieron. Un 56% eran hombres y la mediana de edad fue de 70,3 años (RIQ: 60,5-78,7 años). La mediana de duración de la DM era de 4,9 años (RIQ: 1,7-11 años), un 69% tenía hipertensión arterial, 51,3% dislipemia y 34,2% antecedente de enfermedad cardiovascular. El 82,6% seguía tratamiento de la DM con antidiabéticos orales y el 40,8% con insulina. El análisis de concordancia diagnóstica, realizado en 1.845 pacientes, mostró un índice $\kappa=0,56$, sensibilidad de 95,5%, especificidad 73,1% y valor predictivo negativo 98,5%. La prevalencia global de RD en pacientes con DM2 del SSB fue de 15,9%. Un total de 4.276 pacientes presentaron resultados normales en la primera RTG y durante el seguimiento se realizaron 10.387 RTG con una mediana de 3 RTG por paciente (RIQ: 2-4 RTG). La mediana de seguimiento fue de 2,8 años (RIQ: 1,2-4,3 años) y la tasa de incidencia de RD fue de 2,8 x 100 p-a (IC95%: 2,6 - 3,2 x 100 p-a). Sexo femenino, nivel de HbA_{1c}, tipo de tratamiento de la DM2 y antecedente de enfermedad cardiovascular fueron los factores de riesgo independientes para desarrollar RD.

Conclusión: el Programa de Cribado de RD ha contribuido a consolidar la colaboración entre AP y Oftalmología en la atención clínica a pacientes con DM2.

ABSTRACT

Background: Although ocular examination in diabetic patients is widely recommended, only a small percentage of type 2 diabetes mellitus (DM2) subjects underwent fundus exams. Diabetic retinopathy (DR) remains one of the leading causes of preventable blindness in adults and the disease can be diagnosed with screening programs at community level. Non-mydratic retinography (RTG) is an effective diagnostic tool that can be implemented in the DM2 population through specific screening programs.

Objective: To analyze the results of a screening program for DR with non-mydratic RTG in DM2 patients living in the regional health care department of Barbastro, Spain.

Patients and Methods: The study population consisted of patients with DM2 being included in the RTG screening program between September 2008 and June 2015. An initial period was established (September 2008 – December 2009) to determine the diagnostic agreement between General Practitioners (GP) and Ophthalmologists. The consolidation period (January 2010 – June 2015) was established to expand and consolidate the follow-up visits throughout the region. The incidence of DR was calculated in person-years (p-y) and Kaplan-Meier methods were used to assess the risk of developing DR over time. Co-factors associated with the occurrence of DR were determined using Cox regression models.

Results: A total of 6.294 patients with DM2 were eligible and 5.313 (84%) underwent a RTG. Fifty six percent of the study population were men, and median age was 70,3 years (IQR: 60,5 – 78,7 years). Median duration of DM2 was 4,9 years (IQR: 1,7 – 11 years), 69% had history of hypertension, 51,3% dyslipemia and 34,2 % had antecedent of cardiovascular disease. Eighty two percent of patients were treated with oral antidiabetic drugs and 40,8% with insulin. The agreement analysis was carried out in 1.845 patients with kappa 0,56, sensitivity 95,5%, specificity 73,1% and negative predictive value 98,5%. The overall prevalence of DR in patients with DM2 was 15,9%. A total of 4.276 patients with DM2 had no lesions of DR at first RTG. A total of 10.387 RTG were performed during follow-up (median of 3 RTG per patient). The median of follow-up was 2,8 years (IQR: 1,2-4,3 years) and incidence of DR was 2,8 x 100 p-y (95% CI: 2,6-3,2 x 100 p-y). Women, HbA_{1c} level, type of DM2 treatment and history of cardiovascular disease were the 4 independent risk factors for DR.

Conclusions: The DR Screening Program in Barbastro, Spain, has contributed to consolidate the collaboration between GPs and Ophthalmologists in the detection and care of patients with DM2.

1. INTRODUCCIÓN



1.1 DIABETES MELLITUS

1.1.1 Definición y etiología

La diabetes mellitus (DM), según la Asociación Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*) (ADA), es una enfermedad metabólica caracterizada por la hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción, en la acción de la insulina, o en ambas. La hiperglucemia crónica que produce esta enfermedad está asociada a disfunción, daño y fallo de múltiples órganos, especialmente los ojos, riñones, sistema nervioso, corazón y vasos sanguíneos ¹.

La DM es el resultado de una inadecuada secreción de insulina y/o una respuesta disminuida a la acción de la misma en los tejidos, en uno o más puntos de las complejas vías de acción de la hormona ².

1.1.2 Epidemiología

La alta incidencia y prevalencia, la cronicidad, las implicaciones a largo plazo para la salud y el coste de la atención médica, hacen que la DM sea un problema de salud pública en la mayoría de los países desarrollados ³. En las previsiones realizadas a nivel mundial se observa un aumento muy importante de pacientes diabéticos debido a varias causas: el envejecimiento de la población, el aumento de los grupos de población con mayor riesgo de padecer DM (obesidad y estilo de vida sedentario) y la mayor supervivencia en los pacientes diabéticos ³.

La prevalencia de la DM ha aumentado en las últimas décadas. Este aumento se ha producido en todo el mundo, tanto en áreas rurales como urbanas, siendo más importante en África y Oriente Medio ⁴. Según la edad, la mayor prevalencia de DM a nivel mundial se observa en personas de entre 60 y 79 años (18,6%) ⁵. En el último trabajo publicado por la Federación Internacional de la Diabetes (*International Diabetes Federation*) (IDF) se cifra el número de adultos diabéticos a nivel mundial en 451 millones y se prevé que estas cifras aumenten a 693 millones en 2045 ⁴. Casi la mitad de las personas que padecen DM (49,7%) no están diagnosticadas.

En España, en un estudio realizado a nivel nacional (Di@bet.es Study) publicado en 2011, la prevalencia observada fue de un 13,8% englobando todos los tipos de DM ⁶.

La DM tipo 1 (DM1) comprende entre el 5 y el 15% de la población diabética según los estudios de prevalencia, y la DM tipo 2 (DM2) entre el 85% y el 95% ⁷.

1.1.3 Fisiopatología

En la DM1, la hiperglucemia ocurre como resultado de un complejo proceso donde los factores genéticos y ambientales conducen a una respuesta autoinmune que aún no se ha dilucidado por completo ¹. Durante este proceso, las células β del páncreas son destruidas, por lo cual los individuos con esta afección dependen de la administración de insulina exógena para su supervivencia. En la DM2, la resistencia periférica a la insulina y la hipersecreción compensatoria de la misma, en los islotes pancreáticos, pueden preceder a la disminución de la función secretora de los islotes ⁸.

El aumento en la incidencia de DM2, especialmente en los países en desarrollo, sigue la tendencia de la urbanización y los cambios en el estilo de vida; tal vez el factor más importante sea una dieta de "estilo occidental" acompañada de hábitos sedentarios que conducen a sobrepeso y obesidad asociados. La combinación de factores genéticos y envejecimiento poblacional junto con hábitos de vida poco saludable en la ingesta dietética y en la actividad física explican el dramático incremento de prevalencia de la DM2, aunque el papel específico de cada factor no está del todo bien aclarado ⁷.

1.1.4 Diagnóstico

Para el diagnóstico de DM, según los criterios de la ADA de 2018 ¹, se requiere alguna de las siguientes condiciones, en al menos 2 determinaciones separadas, salvo para la última:

- Glucosa plasmática ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) en ayunas, o
- Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante el test de tolerancia oral a la glucosa. La prueba debe realizarse según lo descrito por la Organización Mundial de la Salud (OMS), utilizando una carga de glucosa anhidra de 75 g disuelta en agua, o
- Hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) $\geq 6,5$ % (48 mmol/ mol), o

- Una glucemia plasmática aislada ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia.

1.1.5 Clasificación

La DM podemos clasificarla en las siguientes categorías ⁹ :

- DM1: debida a la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, que provoca, por lo general, un déficit absoluto de insulina.
- DM2: debida a la pérdida progresiva de la secreción de insulina por parte de las células β del páncreas, en el contexto de una resistencia a la insulina.
- Diabetes gestacional: DM diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo.
- Tipos específicos de DM debidos a otras causas: enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, inducida por fármacos, defectos genéticos de la acción de la insulina, asociada a infecciones, y de etiología autoinmune.

En los últimos años, el denominado síndrome metabólico (SM) ha pasado a ser uno de los conceptos más utilizados en el área de las ciencias de la salud ¹⁰. Describe la agrupación, en un individuo, de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (HTA), dislipemia, obesidad, y glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa¹¹. Los dos mecanismos subyacentes al SM son la adiposidad abdominal y la resistencia a la insulina ¹². Los factores que lo exacerban son la edad, los condicionantes genéticos y un estilo de vida inadecuado, en el que se incluye la inactividad física y el consumo de alimentos hipercalóricos y ricos en grasas saturadas, hidratos de carbono concentrados y sal ¹⁰.

1.1.6 Complicaciones

Las complicaciones agudas de la DM representan menos del 5% de las complicaciones de la misma y son principalmente tres: la cetoacidosis diabética, caracterizada clásicamente por hiperglucemia no controlada, acidosis metabólica y cetosis, siendo sus principales factores etiológicos el uso inadecuado de la insulina, el debut de la enfermedad (sobre todo en niños) y las infecciones ¹³ ; el síndrome hiperglucémico hiperosmolar, que se caracteriza por hiperglucemia grave, hiperosmolaridad plasmática y deshidratación en ausencia de cetoacidosis, la mayoría de los casos ocurren en personas de edad avanzada con DM2 ¹⁴ ; y la hipoglucemia grave, que es consecuencia del tratamiento de la DM, sobre todo en los pacientes que requieren insulina ¹⁵.

Las complicaciones fundamentales que produce la hiperglucemia crónica en la DM son la enfermedad microangiopática (nefropatía, neuropatía y retinopatía diabéticas) y la enfermedad macroangiopática (enfermedad coronaria, ictus isquémico y enfermedad arterial periférica (EAP)).

En la DM2, el inicio de la enfermedad es insidioso y el diagnóstico a menudo se retrasa; de hecho, la mitad de los pacientes que la padecen no están diagnosticados ⁶. Como resultado, las complicaciones diabéticas pueden estar presentes en el momento del diagnóstico de DM2, y su frecuencia aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad ¹⁶.

1.1.6.1 Enfermedad cardiovascular

Los trastornos cardiovasculares en la DM incluyen la aterosclerosis prematura, que se puede manifestar como cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular, así como la alteración de la función cardíaca, predominantemente la disfunción diastólica ⁷.

Las personas diabéticas con riesgo de enfermedad cardiovascular son tratadas con regímenes intensivos que incluyen un control estricto de la glucemia, la administración de agentes hipotensores como los dirigidos al sistema renina-angiotensina (SRA), la terapia hipolipemiente con estatinas y/o fibratos y agentes antiplaquetarios, como aspirina ⁷. Estas intervenciones parecen estar reduciendo la incidencia de complicaciones relacionadas con la DM, incluida la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular ^{17,18}.

1.1.6.2 Nefropatía diabética

La nefropatía diabética es la principal causa de enfermedad renal crónica en las sociedades occidentales y la segunda causa más común de enfermedad renal terminal que requiere diálisis o trasplante renal ⁷.

Clásicamente, la nefropatía diabética se manifiesta como un aumento en la excreción urinaria de albúmina, acompañada de HTA y una disminución de la tasa de filtración glomerular ¹⁹.

Las terapias actualmente utilizadas para tratar la enfermedad renal diabética se dirigen principalmente al tratamiento de la HTA y/o la hipertensión intraglomerular. Los más utilizados son los fármacos que actúan sobre el SRA, como los inhibidores de la enzima

convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II, que se consideran fármacos de primera línea para el tratamiento de la nefropatía diabética, junto con un estricto control de la glucemia ^{20,21}.

1.1.6.3 *Neuropatía diabética*

La neuropatía diabética periférica es un conjunto de trastornos nerviosos causados por la exposición crónica a la hiperglucemia. La presentación clínica más común es la polineuropatía distal simétrica ^{22,23}; otros patrones de lesión incluyen neuropatía predominante de fibras pequeñas, radiculoplexopatía y neuropatía autonómica, entre otros.

Los pacientes con polineuropatía distal simétrica presentan entumecimiento, hormigueo, dolor y/o debilidad que comienzan en los pies y/o en las manos y se propagan de forma ascendente y simétrica (distribución de medias y guantes). Los síntomas sensoriales son más prominentes que la participación motora ²².

El entumecimiento asociado a polineuropatía distal simétrica, a menudo, causa problemas de equilibrio que pueden provocar caídas, siendo uno de los tres principales factores de riesgo de caídas en pacientes con DM, junto con la retinopatía diabética (RD) y la disfunción vestibular ²⁴.

La neuropatía diabética y la EAP conducen al desarrollo de la ulceración del pie que a menudo se complica con infección; es lo que denominamos "pie diabético". El riesgo de desarrollar "pie diabético" en personas con DM, aumenta en gran parte debido a la neuropatía diabética (daño o degeneración nerviosa) y/o a la EAP.

Las úlceras y las amputaciones del pie explican una calidad de vida significativamente reducida y un aumento de la morbilidad y la mortalidad en estos enfermos ²⁵.

1.1.7 **Tratamiento**

La base del tratamiento para todos los pacientes diabéticos es la dieta. La terapia nutricional tiene un rol decisivo en el control general de la DM y cada paciente debe participar activamente en la educación, autogestión y planificación del tratamiento con su equipo de atención médica, incluido el desarrollo de un plan de alimentación individualizado ²⁶.

La insulina es el tratamiento farmacológico de elección para las personas con DM1 ²⁷, la mayoría de estos pacientes precisan un régimen de insulinoterapia intensiva, con múltiples dosis en forma de bolos de insulina rápida con las ingestas o insulina prandial además de una o dos dosis de insulina de acción lenta o basal ²⁸.

Según la ADA ²⁷, el tratamiento en DM2 debe comenzar con metformina, a no ser que exista alguna contraindicación formal, ya que, la metformina es efectiva, segura, barata y, a diferencia de otros antidiabéticos orales (ADO), puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte ²⁹. Si no se consiguen los objetivos de control se añadirá un segundo o incluso un tercer fármaco. Finalmente, muchos pacientes con DM2 requieren tratamiento con insulina, debido a que es una enfermedad de carácter progresivo ^{27,30}.

1.2 RETINOPATÍA DIABÉTICA

1.2.1 Definición

La RD se ha considerado durante mucho tiempo como una complicación microvascular de la DM; sin embargo, la creciente evidencia sugiere que las anomalías en la función retiniana pueden detectarse en pacientes que no presentan alteraciones microvasculares, y por ello, la ADA definió recientemente la RD como una complicación neurovascular altamente específica de la DM ³¹⁻³³.

1.2.2 Epidemiología

La RD y el edema macular diabético (EMD) son la principal causa de ceguera entre los adultos en edad laboral en todo el mundo. En 2010, casi el 2% de los pacientes diabéticos presentaban una agudeza visual $\leq 1/10$ en ambos ojos y el 10,2% tenían discapacidad visual ³⁴.

La prevalencia de la RD a nivel mundial no está clara, existiendo amplias diferencias entre los distintos estudios publicados. En uno realizado en los Estados Unidos se halló una prevalencia del 40% ³⁵, mientras en otro realizado en Singapur fue del 33%³⁶. Yau y col. ³⁷ en un metanálisis y Ruta y col. ³⁸ en una revisión sistemática de la literatura, concluyen que la prevalencia global de RD fue del 35% y 28%, respectivamente. Del

mismo modo, la prevalencia de la RD en España difiere entre los diferentes estudios, variando del 7% al 26% ³⁹⁻⁴².

1.2.3 Factores de riesgo

1.2.3.1 Control metabólico

Los efectos del control metabólico de la glucemia en el curso clínico de la DM han sido bien documentados. Aquellos pacientes con niveles de glucosa en la sangre bien controlados tienen un riesgo significativamente menor de desarrollar complicaciones microvasculares ⁴³.

El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) ^{44,45} y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ⁴⁶, fueron los dos primeros ensayos clínicos que demostraron que existía una relación muy evidente entre el grado de control metabólico de la glucosa y el desarrollo y la progresión de las lesiones oculares en la DM ^{46,47}. Además, se ha demostrado que el control metabólico intensivo reduce la incidencia de EMD en un 58% ⁴⁵.

El control intensivo de la glucemia, sin embargo, tiene dos potenciales efectos adversos: empeoramiento temprano de la RD e hipoglucemia ⁴⁸. En el DCCT, el grupo de terapia intensiva tuvo más pacientes con empeoramiento en comparación con el grupo de tratamiento convencional (13,1% frente a 7,6%) pero este efecto fue transitorio y se invertía a los 18 meses ⁴⁹. Este fenómeno se ha denominado memoria metabólica y se ha explicado por la alteración en la expresión de los genes retinianos, que persiste a pesar de mejorar el control glucémico ⁵⁰. Por otro lado, el tratamiento intensivo también se asociaba con un riesgo tres veces mayor de hipoglucemia en comparación con el tratamiento convencional. Este efecto se describió en un metanálisis de 14 estudios, incluido el DCCT; la incidencia de hipoglucemia grave aumentó en 9,1 episodios por 100 personas-año (p-a) en los pacientes con tratamiento intensivo ⁵¹.

Por este motivo sigue existiendo controversia con respecto al valor objetivo ideal de HbA_{1c} aunque existe acuerdo en que hay que mejorar el control metabólico, principalmente en la DM2, para disminuir las complicaciones microvasculares ⁵². La ADA y la Asociación Europea para el estudio de la DM recomiendan un valor objetivo ideal de HbA_{1c} ≤ 7,0% ^{53,54}.

Los efectos beneficiosos del control estricto de la glucemia parecen durar años. En el estudio *The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study* (EDIC) se observó un menor riesgo de progresión de la RD tras 18 años de seguimiento, en los pacientes que fueron previamente aleatorizados a tratamiento con terapia intensiva⁵⁵.

1.2.3.2 Duración de la DM

La duración de la enfermedad es el factor más claramente relacionado con la prevalencia y gravedad de la RD en todos los estudios ⁵⁶. La RD en la DM1 es excepcional en los primeros 5 años de la enfermedad. Resultados similares se obtienen para la DM2, aunque en estos casos es más difícil precisar el inicio de la enfermedad y, por tanto, su duración.

El 90% de los diabéticos con más de 20 años de evolución sufren RD en alguno de sus grados, y si la evolución es superior a los 30 años, casi el 40% de los casos presentan RD proliferativa (RDP) ^{57,58}.

En la DM1, la prevalencia de la RD es de un 2% en aquellos pacientes con menos de 2 años de evolución de la enfermedad, y del 98% en aquellos con más de 15 años de evolución ^{56,57}.

En la DM2, la prevalencia de la RD, es de un 23% en aquellos con menos de 2 años de evolución, independientemente de si el tratamiento es con ADO o con insulina. A los 15 años o más, la prevalencia de RD es mayor en los pacientes que se están tratando con insulina (80-85%), que en los no tratados con insulina (55-58%) ⁵⁹.

1.2.3.3 HTA

El UKPDS fue el primer ensayo clínico que demostró la importancia del control estricto de la presión arterial para reducir la progresión de la RD ²⁰. Después de 9 años de seguimiento, los pacientes con un control estricto de la presión arterial tuvieron una reducción del riesgo en la progresión de la RD en un 34% y de deterioro de la agudeza visual en un 47% ⁴⁶.

Por otro lado, hay varios estudios epidemiológicos en los que la HTA no es un factor de riesgo para la incidencia y progresión de la RD ^{60,61}. En una revisión Cochrane publicada en 2015 ⁶², en la que se analizaron 11 estudios, no encuentran evidencia para justificar

la reducción de la presión arterial únicamente para prevenir o ralentizar la RD, aunque está justificada por otras razones de salud.

1.2.3.4 Dislipemia

Diferentes estudios han relacionado los niveles elevados de colesterol y lípidos séricos con un mayor riesgo de pérdida de visión a largo plazo en la RD.

En el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) ya se estableció esta relación, concluyendo que los niveles elevados de colesterol total estaban relacionados con mayor frecuencia de aparición de exudados duros en la retina que, como veremos más adelante, están muy relacionados con el EMD y con la pérdida de visión en estos pacientes ⁶³.

El DCCT informó una asociación entre exudados duros y EMD en pacientes con niveles más altos de colesterol total, pero la asociación de RD y varios parámetros lipídicos no fue significativa después de controlar otras covariables ⁶⁴. En el *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) ⁶⁵, no se observó esta relación entre RD y lípidos séricos.

Sin embargo, el uso de fenofibrato como tratamiento específico para la dislipemia se ha asociado con una disminución del riesgo de progresión de la RD, en 2 estudios: en el *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) ⁶⁶, se valoró la menor necesidad de tratamiento láser en el grupo tratado con fenofibrato; en el subestudio ACCORD-Eye ⁶⁷ (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), se observó una disminución en la progresión de la RD en el subgrupo de pacientes tratados con simvastatina y fenofibrato (6,5%) versus simvastatina y placebo (10,2%). Por lo tanto, el fenofibrato puede tener un papel relevante en la prevención de la RD en asociación con el tratamiento intensivo de los factores de riesgo tradicionales, como la hiperglucemia y la HTA ^{68,69}. Además de la actividad sobre los lípidos, el fenofibrato tiene numerosos efectos pleiotrópicos, que parecen tener un papel más relevante que los mecanismos lipídicos en sus efectos beneficiosos sobre RD y EMD ⁷⁰.

En resumen, no está claro si la dislipemia está implicada en la patogénesis de la RD⁷¹. Los estudios observacionales muestran hallazgos contradictorios con respecto a la asociación entre los lípidos y el desarrollo o la progresión de la RD. Además, los estudios que evaluaron el papel de las estatinas en el tratamiento de estos pacientes, en su mayoría con muy pocos pacientes, mostraron resultados discrepantes. En contraste,

tanto los datos preclínicos como los dos grandes estudios aleatorizados controlados, los ensayos FIELD y ACCORD, mostraron que el fenofibrato retrasa la progresión de la RD.

1.2.3.5 *Obesidad*

Existe una estrecha asociación entre obesidad y DM2. Las personas con obesidad de grado III (índice de masa corporal (IMC) > 40 Kg/m²) tienen una probabilidad 5 veces mayor de desarrollar DM que las personas con un IMC < 25 Kg/m² ⁷².

El aumento del IMC se ha relacionado con un mayor riesgo de RD ⁷³. Sin embargo, no todos los estudios han confirmado un mayor riesgo de RD en diabéticos obesos. Algunos estudios incluso han descrito el IMC y la obesidad tienen un efecto protector^{74,75}.

La relación cintura-cadera se ha identificado como un marcador de obesidad abdominal y se ha relacionado con tasas significativamente más altas de RD ^{76,77}.

1.2.3.6 *Nefropatía*

Múltiples estudios han demostrado la asociación entre la RD y la enfermedad renal crónica ^{42,78-80}.

En uno realizado en población coreana por Park y col. ⁷⁸, informaron que, tanto la enfermedad renal crónica como la proteinuria se asociaron significativamente con la RD. Además, Zhang y col. ⁸⁰, en un estudio en población china, observaron que una menor tasa de filtrado glomerular se asocia significativamente con la gravedad de la RD, independientemente de la HTA y la duración de la DM. La RD también se asoció con microalbuminuria. Los autores sugirieron que en pacientes diabéticos, la hiperglucemia crónica causa cambios microvasculares tanto en el glomérulo renal, como en la retina. Con el tiempo, estos cambios microvasculares conducen al estrechamiento y la oclusión de la luz vascular, y finalmente causan una perfusión inadecuada de los tejidos afectados que conducen a la RD y la nefropatía.

1.2.4 **Patogenia**

La retina es una estructura compleja de circuitos neuronales y células de soporte, y es uno de los tejidos metabólicamente más activos en el cuerpo humano, con un alto consumo de oxígeno ⁸¹. La retina se considera parte del sistema nervioso central, y la

barrera hematorretiniana (BHR) comparte las características de la barrera hematoencefálica ⁸².

La RD es una enfermedad progresiva multifactorial caracterizada por una patogénesis extremadamente compleja que involucra diferentes células, moléculas y factores ⁸³.

Los cambios metabólicos y bioquímicos provocan la expresión alterada de varios mediadores, incluidos factores de crecimiento, factores neurotróficos, citoquinas, agentes vasoactivos, moléculas inflamatorias y de adhesión ⁸⁴.

La disfunción progresiva de las células endoteliales (CE) desempeña un papel crucial en los siguientes cambios morfoestructurales y fisiopatológicos de la retina: engrosamiento de la membrana basal capilar, pérdida de pericitos, daño a la BHR interna y neovascularización ^{85,86}. Junto con estas modificaciones, se producen algunos procesos bioquímicos importantes, como:

- La vía de los polioles: tras una exposición prolongada a hiperglucemia, la enzima hexocinasa se satura y la glucosa se deriva hacia la glucólisis alternativa, a través de la producción de sorbitol y fructosa. El sorbitol no atraviesa la membrana celular creando estrés osmótico, e induce la glicación del nitrógeno de las proteínas, lo que contribuye a la acumulación de productos de la glicación avanzada (*advanced glycation end products*) (AGEs) ⁸⁷.
- La formación de AGEs: una hiperproducción de estos productos trae como consecuencia la desnaturalización de las proteínas ocasionando efectos nocivos tanto a nivel intra como extracelular ⁸⁷. Los AGEs aumentan la fibrosis ^{88,89} y activan la inflamación en las células de Müller y en las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) ^{90,91}.
- La activación de isoformas de proteinkinasa C (PKC): hay múltiples isoformas de la PKC. Como consecuencia de la alteración de la glucólisis y la sobrecarga de glucosa, aumenta en las células la síntesis de diacilglicerol (DAG) y activa la PKC. La activación de la vía DAG / PKC se ha asociado con la permeabilidad y disfunción endotelial, vasoconstricción, angiogénesis, leucostasis e inflamación ^{92,93}.
- SRA local: además del SRA sistémico que regula las concentraciones vasculares y extravasculares de Na⁺ y K⁺, y el mantenimiento del volumen sanguíneo ⁹⁴, las vías

locales del SRA participan en la homeostasis de órganos vascularizados como riñón y retina, y se activan en la DM ⁹⁵. Esta vía también tiene efectos indirectos en otros mecanismos implicados en la RD, como el estrés oxidativo, la producción de AGEs, la vía del poliol y la PKC ⁹⁶ (Figura 1).

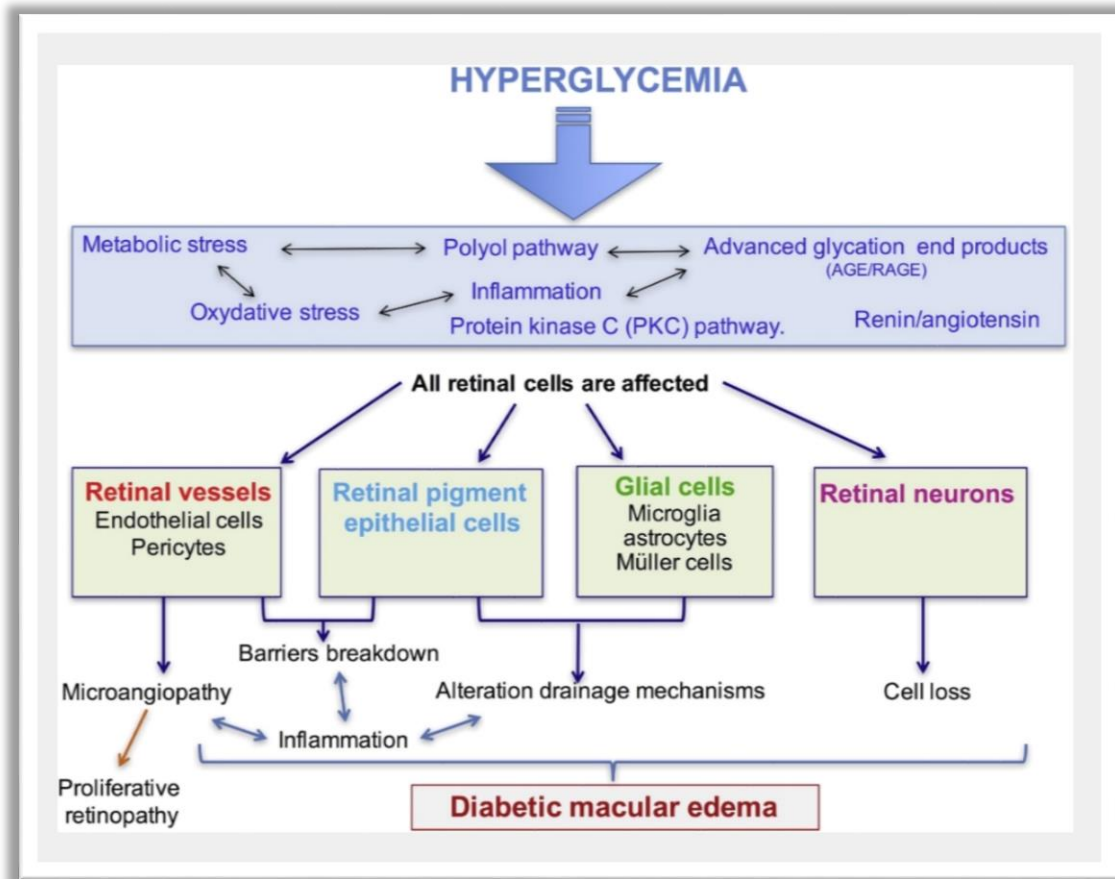


Figura 1: Mecanismos inducidos por la hiperglucemia en la retina que provocan la aparición de RD y EMD.

Tomada de Daruich A y col. Prog Retin Eye Res. 2018; 63: 20-68 ⁸⁷.

Como consecuencia de todo ello, se produce estrés oxidativo, inflamación y disfunción vascular ⁹⁷.

Debido a que los vasos retinianos humanos carecen de inervación extrínseca, el calibre vascular retiniano y el flujo sanguíneo local están regulados por mecanismos no nerviosos intrínsecos a la retina, llevados a cabo por las CE y los pericitos ⁹⁸.

Las alteraciones histológicas que encontramos en la RD son: dilatación capilar, aumento en el flujo sanguíneo de los vasos retinianos, pérdida de la autorregulación ocular, formación de microaneurismas y pérdida de líquido ⁹⁹.

El sistema de endotelinas también puede estar involucrado en la patogénesis y el desarrollo de etapas avanzadas de la RD, que se caracteriza por la oclusión capilar progresiva con posterior isquemia retiniana y neovascularización ¹⁰⁰.

En la última década, un gran número de estudios han destacado el papel de los factores de crecimiento y los péptidos, activados en respuesta a la hiperglucemia y la isquemia, que conducen a la sobreexpresión de la endotelina-1 en el curso de la RD ⁸³. Entre ellos, el más ampliamente estudiado es el factor de crecimiento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Grow Factor*) (VEGF), que es sintetizado por distintas células en la retina que incluyen a las células ganglionares, células del EPR, pericitos, CE, astrocitos y células de Müller. La expresión del VEGF está regulada por la hipoxia; cuando se produce hipoxia a nivel de la retina aumenta hasta 30 veces la producción de VEGF ¹⁰¹. Este factor estimula la neovascularización y la permeabilidad vascular contribuyendo a la formación del EMD ¹⁰².

1.2.5 Clínica

La RD en sus estadios iniciales es asintomática.

La pérdida de visión debida a la RD es el resultado de varios mecanismos. En primer lugar, la visión central puede verse afectada por el EMD como resultado del aumento de la permeabilidad vascular y/o la no perfusión capilar. En segundo lugar, los neovasos sanguíneos de la RDP y la contracción del tejido fibroso acompañante pueden distorsionar la retina y conducir al desprendimiento de retina traccional, produciendo una pérdida de visión grave y, a menudo, irreversible. Tercero, los neovasos sanguíneos pueden sangrar, agregando la complicación adicional de la hemorragia prerretiniana o vítrea. Estos cambios vasculares clínicamente evidentes se acompañan de daño a las neuronas de la retina, la vía común final para la pérdida de la visión ³¹.

1.2.6 Principales lesiones

1.2.6.1 Lesiones asociadas a la ruptura de la BHR

1.2.6.1.1 Microaneurismas

Los microaneurismas son dilataciones saculares de la pared de los vasos que se originan como consecuencia de la pérdida de pericitos, el engrosamiento de la membrana basal y la proliferación de células endoteliales. Aparecen en el fondo de ojo como puntos rojos intrarretinianos con un tamaño variable que oscila entre 15 y 60 micras de diámetro, podemos observarlos en la Imagen 1. Son las primeras lesiones detectables mediante oftalmoscopia y suelen aparecer inicialmente en el polo posterior. Un aumento en el número de microaneurismas en la retina se asocia con progresión de la RD ¹⁰³.

1.2.6.1.2 Hemorragias

Se producen como consecuencia de la alteración de la permeabilidad vascular de los capilares o vénulas, o bien por la ruptura de microaneurismas. Aparecen en el fondo de ojo como manchas rojas de límites poco nítidos, y de tamaño es variable, generalmente superan las 125 micras. En la angiografía fluoresceínica (AGF) se distinguen fácilmente, ya que, los microaneurismas son hiperfluorescentes y las hemorragias hipofluorescentes. Su número y su extensión, al igual que en el caso de los microaneurismas, se asocia con progresión de la RD a formas graves ¹⁰³ (Imagen1).

1.2.6.1.3 Exudados duros

Aparecen en el fondo de ojo como lesiones amarillentas de bordes bien definidos y morfología variable (Imagen 1), generalmente asociadas a hemorragias y/o microaneurismas. Tienen predilección por el polo posterior y, a veces, adoptan una disposición circinada. Se corresponden con depósitos extracelulares de lípidos y lipoproteínas que se producen como consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular ¹⁰³. Cuando se encuentran en la mácula provocan daño retiniano y pérdida de visión.

1.2.6.2 Lesiones asociadas a la aparición de fenómenos vasculares

1.2.6.2.1 Exudados algodonosos

Aunque inicialmente fueron descritos como exudados, se trata de microinfartos localizados en la capa de fibras nerviosas de la retina, y representan el acúmulo de detritus de flujo axoplásmico en la retina interna. Aparecen en el fondo de ojo como lesiones blancas, ovaladas y de límites borrosos con un tamaño que oscila entre las 300 y las 700 micras. Su vida media es corta y desaparecen espontáneamente en unos meses ¹⁰³. También podemos observarlos en la Imagen 1.

1.2.6.2.2 Anomalías vasculares

La presencia de anomalías vasculares retinianas constituye un indicador muy fiable de progresión de la hipoxia retiniana y de la presencia de áreas de isquemia. Además, traduce un riesgo de evolución inminente de la RD hacia formas proliferativas. Las más frecuentes son de tipo venoso y pueden ser muy variadas: dilatación, arrosariamiento, duplicación, asas vasculares, envainamiento, y/o exudados perivenosos ¹⁰³.

1.2.6.2.3 Anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR)

Son colaterales que aparecen tras la oclusión vascular de las arteriolas en las zonas adyacentes a las áreas de la retina no perfundidas. Es difícil determinar si se trata de capilares preexistentes dilatados o neovascularización dentro de la retina. La gravedad de las AMIR, las hemorragias intrarretinianas y el arrosariamiento venoso están directamente asociados con la isquemia, que es la que provoca la aparición de los neovasos ¹⁰³.

1.2.6.2.4 Neovasos

La aparición de los neovasos representa el signo clave del agravamiento de la RD. Aunque pueden aparecer en cualquier parte de la retina, su localización más frecuente es dentro de la papila óptica o en 45° alrededor de ésta. Se trata de vasos anómalos que surgen para compensar la isquemia generalizada que se produce en la RD en las fases avanzadas de la enfermedad. A veces, es difícil distinguir mediante la oftalmoscopia entre AMIR y neovasos, en ese caso es muy útil la AGF, ya que, en los neovasos hay escape de contraste y en las AMIR no ¹⁰³.

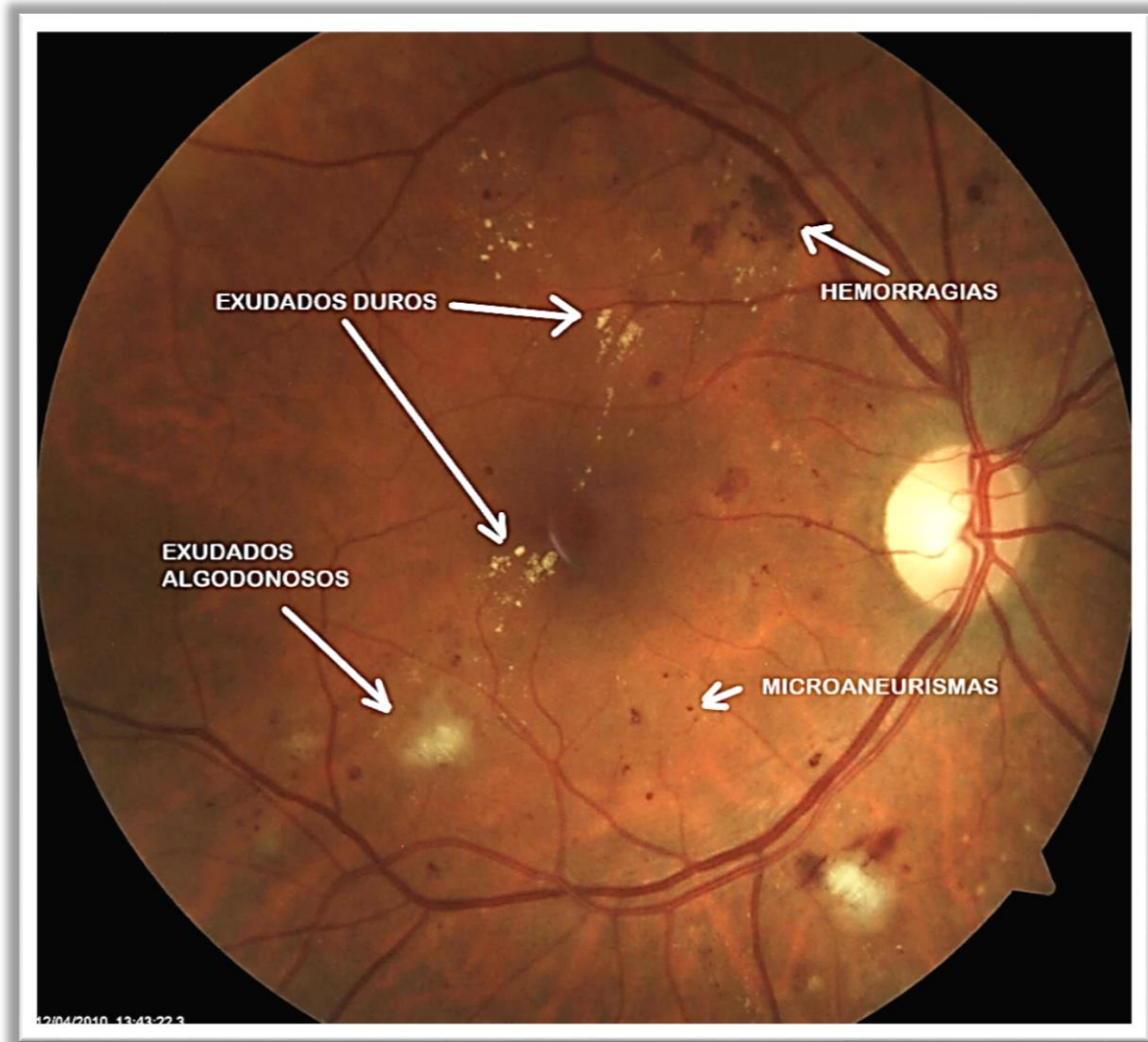


Imagen 1: Fondo de ojo con lesiones de RD: microaneurismas, hemorragias, exudados duros y exudados algodonosos

1.2.6.3 Edema macular diabético

El EMD se define como un aumento anormal del volumen líquido a nivel de la mácula. El fluido extracelular puede infiltrar las capas de la retina, acumulándose en cavidades comúnmente denominadas “quistes”, o en el espacio subretiniano. También puede existir un aumento del volumen del líquido intracelular, a menudo, asociado a fluido extracelular ⁸⁷.

1.2.7 Clasificación clínica

1.2.7.1 Clasificación de la RD

Existen varias clasificaciones que distinguen entre distintos estadios de gravedad de la enfermedad; sin embargo, las más utilizadas son, sin duda, la del ETDRS o también denominada de Airlie House modificada ¹⁰⁴, y la Escala Internacional de Gravedad de la RD y el EMD ¹⁰⁵.

Tabla 1: Escala clínica internacional de gravedad de la RD
Tomado de Wilkinson y col., *Ophthalmology* 2003; 110(9):1677-82 ¹⁰⁵.

Escala clínica internacional de gravedad de la RD	
Nivel de gravedad	Hallazgos en la oftalmoscopia bajo midriasis
Sin RD aparente	Sin ningún signo de RD
RD no proliferativa (RDNP) leve	Solo microaneurismas
RDNP moderada	Más que microaneurismas, pero menos que los hallazgos de RDNP grave
RDNP grave	Regla del 4: 2: 1: Más de 20 hemorragias o microaneurismas en los 4 cuadrantes Arrosamiento venoso en 2 cuadrantes AMIR en 1 cuadrante.
RDP	Uno o más de los siguientes hallazgos: Neovasos Hemorragia vítrea Hemorragia prerretiniana

La clasificación del ETDRS es la más utilizada en investigación clínica, y se basa en la identificación de las lesiones que aparecen en siete campos fotográficos estereoscópicos definidos de la retina. En esta clasificación, las lesiones oftalmoscópicas se gradúan comparándolas con unas fotografías estándar. Es una herramienta excelente en la investigación pero su utilidad en la práctica clínica es limitada, debido a su complejidad ¹⁰⁵.

En un intento de simplificar la clasificación de la RD, se creó la Escala Internacional de Gravedad de la RD y del EMD. Está basada en los resultados del ETDRS y, por lo tanto, se apoya en la evidencia científica. La podemos ver en la Tabla 1.

1.2.7.2 Clasificación del EMD

Al igual que en la RD, se realizó en 2003 una clasificación del EMD por la misma comisión de expertos ¹⁰⁵. En ella se decidió hacer una clasificación inicial en la que la designación más importante era separar los ojos con aparente EMD de aquellos sin aparente engrosamiento o lípidos en, o cerca de la mácula. En la Tabla 2 podemos verla con más detalle. Se reconoció que las variaciones significativas en la experiencia del examinador y el equipo disponible podrían dificultar su implantación, ya que, muchos examinadores usarían oftalmoscopia directa y no tendrían la estereopsis necesaria para un diagnóstico de engrosamiento retiniano.

Tabla 2: Escala clínica internacional de gravedad del EMD.
Tomado de Wilkinson y col. *Ophthalmology* 2003; 110(9):1677-82 ¹⁰⁵.

Escala clínica internacional de gravedad del EMD	
Escala de gravedad propuesta	Hallazgos en oftalmoscopia con midriasis
EMD ausente	Engrosamiento no aparente y/o no presencia de exudados duros en polo posterior
EMD presente	Algún engrosamiento y/o exudado duro en polo posterior
Si el EMD está presente, podemos clasificarlo como sigue:	
EMD leve	Algún engrosamiento o exudado duro en el polo posterior pero lejos del centro de la mácula.
EMD moderado	Engrosamiento de la retina y/o exudado duro en el polo posterior cerca de la mácula, sin afectar el centro de la misma.
EMD grave	Engrosamiento y/o exudado duro que afectan el centro de la mácula

1.2.8 Exploración

El examen inicial de un paciente con DM incluye todas las exploraciones de un examen oftalmológico en un adulto, con particular atención a aquellos aspectos más relevantes de la RD: historia clínica incidiendo en los factores de riesgo de RD, agudeza visual con la mejor corrección, biomicroscopía de polo anterior con lámpara de hendidura, presión intraocular, gonioscopía antes de la dilatación, sobre todo si observamos o sospechamos neovasos en el iris o si la presión intraocular está elevada¹⁰⁶, exploración de las pupilas, fondo de ojo incluyendo examen estereoscópico del polo posterior, examen de vítreo y retina periférica con midriasis ¹⁰⁷.

Dado que el tratamiento de las formas graves de RD es efectivo para reducir el riesgo de pérdida visual, debemos realizar un examen detallado para evaluar las siguientes características que pueden provocar pérdida de visión: EMD, signos de RDNP grave, neovascularización en la papila o en cualquier otra parte de la retina, hemorragias vítreas o prerretinianas ¹⁰⁷.

Las pruebas complementarias que ayudan en el diagnóstico incluyen:

- Fotografía color del fondo de ojo o retinografía (RTG): es una técnica reproducible, muy útil para documentar la gravedad de la RD y la respuesta al tratamiento ¹⁰⁸.
- Tomografía de coherencia óptica (*Optical Coherence Tomography*) (OCT): proporciona imágenes de alta resolución de la interfaz vítreoretiniana, de la retina neurosensorial y del espacio subretiniano. Puede utilizarse para cuantificar el grosor retiniano, diagnosticar el EMD, identificar la tracción macular, y detectar otras formas de enfermedad macular en pacientes con EMD ¹⁰⁸.
- AGF: puede realizarse en pacientes con pérdida de visión que no se explica por la exploración clínica, si sospechamos isquemia macular, zonas de isquemia periférica, o en el diagnóstico diferencial entre neovasos y AMIR ¹⁰⁸.
- Ecografía ocular: es muy útil en el caso de hemorragia vítrea u otras opacidades que impiden explorar la retina. También puede ayudar a definir la extensión y la gravedad de la tracción vítreo-retiniana en ojos diabéticos ¹⁰⁷.
- La angiografía-OCT (*Optical Coherence Tomography Angiography*) (OCTA) es una técnica de imagen relativamente nueva que permite la visualización de la microcirculación retiniana y coroidea, sin necesidad de inyección de contraste endovenoso ¹⁰⁹.

1.2.9 Diagnóstico

El diagnóstico de la RD se realiza mediante la exploración del fondo de ojo, con dilatación de la pupila, mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura con una lente de 90 o de 78 dioptrías u oftalmoscopia indirecta. Como pruebas complementarias se puede incluir OCT, cuando se sospecha EMD, y en caso de isquemia macular se puede realizar una AGF o un OCTA ¹⁰⁷.

1.2.10 Tratamiento

1.2.10.1 Tratamiento médico

En este momento, la estrategia más efectiva para prevenir las complicaciones microvasculares de la DM, sigue siendo el tratamiento de la hiperglucemia o la mejora del control glucémico en los pacientes diabéticos ^{110,111}. La normalización metabólica de la glucosa debe realizarse de forma progresiva en pacientes mal controlados durante largo tiempo, especialmente si tienen algún grado de RD; la normalización rápida puede favorecer la progresión de la RD durante el primer año ¹¹².

La terapia con corticoides intravítreos se ha usado ampliamente como una opción de tratamiento para el EMD y la RD, debido a su potente actividad antiinflamatoria y antiangiogénica. La aparición de dispositivos intravítreos de liberación prolongada, que hacen que la efectividad del tratamiento sea superior a 6 meses, ha mejorado la duración del efecto pero ha aumentado las reacciones adversas, principalmente la aparición de cataratas y la elevación de la presión intraocular ¹¹³.

En la actualidad, el tratamiento con fármacos anti-VEGF es el tratamiento de elección inicial en pacientes con EMD que afecta al centro de la mácula. Hay múltiples estudios en los que estos fármacos demuestran ser superiores al tratamiento solo con láser en esta patología ¹¹⁴.

En la práctica clínica, se están utilizando tres fármacos anti-VEGF: ranibizumab, bevacizumab y aflibercept. Se ha demostrado que el tratamiento anti-VEGF retrasa la progresión de la RD y reduce sus complicaciones. Recientemente ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* como tratamiento de todas las formas de RD en personas con o sin EMD ¹¹⁵. El estudio Protocolo S de la *Diabetic Retinopathy Clinical Research Trial Network* (DRCR.net) evaluó los resultados de la agudeza visual después

de ranibizumab intravítreo versus tratamiento láser mediante panfotocoagulación retiniana (PFCR) en la RDP. Los resultados sugieren que los pacientes tratados con ranibizumab alcanzaron una agudeza visual que no fue inferior a la alcanzada por el tratamiento con láser a los 2 años; además, hubo menos complicaciones posteriores ¹¹⁵. El tratamiento intravítreo con estos fármacos ha demostrado ser seguro y efectivo, las complicaciones oculares graves son poco frecuentes, mientras que todavía hay consideraciones con respecto a la seguridad cardiovascular en grupos específicos de pacientes ¹¹⁶. Según los últimos estudios, de los 3 fármacos utilizados, el aflibercept parece ser el más efectivo a largo plazo tanto en el tratamiento del EMD como en la mejora de la RD ¹¹⁷.

1.2.10.2 Tratamiento láser

El tratamiento con láser se dirige especialmente a tratar dos complicaciones de la DM: la neovascularización retiniana y el EMD ^{31,109,118}. La fotocoagulación focal y en rejilla macular fue el tratamiento estándar para el EMD, siendo efectiva para mantener el nivel de agudeza visual en un tercio de los pacientes con esta patología. Actualmente, el tratamiento de elección en esta patología es la inyección intravítrea de fármacos anti-VEGF, que ha demostrado mejores resultados que el láser ¹¹⁸.

La PFCR sigue siendo el principal tratamiento para la RDP. Sin embargo, las inyecciones intravítreas de fármacos anti-VEGF parecen ser una alternativa segura y efectiva durante al menos dos años ¹¹⁸.

1.2.10.3 Tratamiento quirúrgico

Las principales indicaciones del tratamiento quirúrgico en pacientes con RD incluyen: el desprendimiento de retina traccional, el EMD traccional y la hemorragia vítrea. La técnica quirúrgica es una vitrectomía posterior vía pars plana, durante la que puede aplicarse láser endocular ^{119,120}.

1.3 TELEOFTALMOLOGÍA

La Oftalmología depende, en gran medida, de la obtención de imágenes para la detección, diagnóstico, tratamiento y control de las enfermedades oculares, que a menudo se puede lograr a través de imágenes digitales y telemedicina ¹²¹.

La telemedicina, tal como la define la Asociación Americana de Telemedicina, es el uso de información médica intercambiada de un sitio a otro a través de comunicaciones electrónicas ¹²².

La teleoftalmología contribuye al examen, investigación, monitorización y tratamiento de los problemas oculares de los pacientes, en la que oftalmólogo y paciente están ubicados en diferentes áreas geográficas ¹²³. Se ha desarrollado para superar problemas como la distribución desigual de la población, y la escasez de recursos humanos y de infraestructura ¹²⁴. En la búsqueda de servicios más accesibles, efectivos y asequibles, la telemedicina se ha convertido en un medio alternativo para acceder a la atención especializada, especialmente en comunidades remotas y desatendidas. En los últimos años, ha pasado de ser una herramienta de investigación a un servicio clínico¹²⁴⁻¹²⁷.

Hay 3 tipos de comunicación en telemedicina: almacenamiento y envío de imágenes, visualización por videoconferencia, y el tercero es un híbrido de los anteriores ¹²⁸. La teleoftalmología adopta principalmente el método de almacenamiento y envío, seguido de servicios interactivos, como las videoconferencias. La videoconferencia requiere ancho de banda de Internet y los costos de sus equipos son relativamente altos. Además, la calidad de las imágenes puede ser baja, por lo que, pudiera ser inadecuado para diagnosticar enfermedades que requieren imágenes en color de alta calidad ¹²⁹. El método híbrido incluye métodos de comunicación en tiempo real y de almacenamiento y envío ¹³⁰.

La atención especializada que utiliza los servicios de la teleoftalmología incluye la detección y la atención oportuna para la retinopatía del prematuro ^{121,125}, la detección y la derivación para la RD ¹³¹, el glaucoma ¹²⁷, y la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) ¹²¹.

1.3.1 Teleoftalmología en el cribado de la RD

En casi todos los países desarrollados, la RD sigue siendo una de las principales causas de ceguera y discapacidad visual en la población en edad laboral ³⁷. Cuando la RD se identifica temprano y se trata, el riesgo de pérdida de visión se reduce sustancialmente¹³². La vigilancia sistemática de los pacientes diabéticos, con el objetivo de diagnosticar de forma precoz la RD y permitir el acceso a un tratamiento para evitar la pérdida de visión, es clínicamente eficaz y rentable ^{133,134}. Tradicionalmente, una evaluación de la retina para explorar la RD implica un examen en consulta de Oftalmología con oftalmoscopia a través de la pupila dilatada; debido a la creciente población diabética mundial, se necesitarían muchas horas de consulta oftalmológica para evaluar a todos los diabéticos al menos una vez al año ¹³⁵. Claramente, el examen de los pacientes con DM en las consultas de Oftalmología, no es práctico ni sostenible en el ámbito de la atención médica actual ¹³⁶.

Aunque el examen regular del fondo de ojo está ampliamente recomendado en los protocolos de detección de RD, diferentes estudios han demostrado que solo un pequeño porcentaje de pacientes diabéticos se someten al examen con la periodicidad recomendada ^{135,137}. Entre las razones del bajo cumplimiento están la falta de síntomas visuales de la RD en sus primeras etapas, razones socioeconómicas, limitaciones geográficas y falta de educación de los pacientes y sus proveedores de salud sobre la importancia de la exploración retiniana regular en la DM ¹²³. Para abordar este problema, los sistemas de salud han recurrido al uso de la teleoftalmología, aumentando el acceso local a la detección de RD y estratificando el riesgo de los pacientes, pudiendo citar en consulta de Oftalmología a aquellos pacientes que precisen tratamiento ¹³⁸⁻¹⁴¹.

En muchos países, los sistemas de salud tienen programas de vigilancia para la detección de la RD. Por ejemplo, en el Reino Unido existe un programa nacional de detección de RD poblacional, en el que las personas con DM son invitadas, sistemáticamente, a realizar la detección mediante un sistema de registro formal ¹³⁸. Sin embargo, a nivel mundial, los programas más comunes son los que utilizan una detección oportunista, es decir, se realiza la RTG cuando el paciente acude a visita con su médico de Atención Primaria (AP) o con su endocrinólogo ¹³⁶.

La teleoftalmología ofrece una forma de detección de la RD que aumenta el acceso y la adherencia del paciente ^{142,143}. Esta forma de cribado ofrece atención ocular de alta

calidad y rentable ¹³¹. Generalmente se realiza sin dilatación de la pupila, aunque se ha demostrado que la dilatación de la pupila reduce el número de imágenes no valorables y, por lo tanto, disminuye las derivaciones innecesarias ¹⁴³; por otro lado, aumenta el tiempo de exploración y la incomodidad del paciente, lo cual puede desalentar a los pacientes a participar en el Programa. Además, la dilatación de la pupila tiene un pequeño riesgo de inducir glaucoma agudo de ángulo cerrado en individuos con una anatomía ocular predisponente.

En Reino Unido, y por primera vez en 50 años, la RD ya no es la principal causa de ceguera en adultos en edad laboral ¹³⁸. Estudios similares en otros países y poblaciones han demostrado que la prevalencia de la ceguera y la discapacidad visual en los pacientes con DM es más baja entre las poblaciones con programas que ofrecen evaluaciones retinianas.

Se han comparado los niveles de sensibilidad y especificidad entre la realización de RTG de 2 o más campos para el cribado de RD no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre la exploración de 2, 3 o 4 campos retinianos mediante RTG; por el contrario, la adición de campos disminuyó la rentabilidad del programa ¹⁴⁴.

Aunque el cribado de la RD mediante teleoftalmología se concibió inicialmente para su utilización en áreas rurales o remotas con escaso acceso a la atención oftalmológica, los estudios sugieren que puede ser útil en entornos urbanos ¹⁴⁵.

Varios estudios han demostrado que los pacientes están satisfechos con la atención médica mediante teleoftalmología ^{130,146}. Las razones enumeradas por los pacientes son: la ausencia de dilatación de la pupila, la rapidez del examen fotográfico y la facilidad de acceso ¹⁴⁶.

Uno de los principales inconvenientes de esta técnica es el alto coste económico inicial; los programas deben invertir en el retinógrafo y en la capacitación del personal.

Otra dificultad para el éxito del programa radica en las imágenes no valorables debido a definiciones de campo deficientes, miosis intensa (con pupilas menores de 3 milímetros) y opacidad de medios (cataratas, lesiones corneales, alteraciones en el vítreo). Las imágenes no valorables precisan la valoración del paciente en consulta de Oftalmología, lo cual aumenta el gasto y disminuye la rentabilidad del programa de

detección.

El programa nacional de teleoftalmología para el cribado de RD en el Reino Unido está considerado como uno de los más exitosos, con más de 2 millones de personas con DM exploradas en 2015-2016 y una tasa de captación del 82,2% ¹³⁸. En España no hay un programa nacional para el cribado de la RD y éste se ha desarrollado de forma desigual en las diferentes Comunidades Autónomas, e incluso dentro de cada comunidad hay zonas en las que el programa está más desarrollado que en otras. En Andalucía se está llevando a cabo un cribado sistemático en toda la comunidad ¹⁴⁷. En comunidades como Aragón y Cataluña hay sectores en los que se realiza un cribado sistemático y otras en las que éste es oportunista.

En el Sector Sanitario de Barbastro (SSB) se detectaron unas necesidades asistenciales en el control del paciente diabético, lo que llevó a desarrollar un programa de mejora. Antes de plantearse el inicio del Programa de cribado para la RD, la cobertura de exploración del fondo de ojo en paciente diabético era baja (menor del 50%) y había altas demoras en la consulta de Oftalmología.

En 2006 se realizó una revisión sobre una muestra de 250 historias clínicas de pacientes diabéticos en dos Zonas Básicas de Salud del SSB para evaluar el cumplimiento de Norma Técnica Mínima del Servicio 306: Atención a pacientes crónicos. Una de las normas evaluadas fue el fondo de ojo realizado e informado en pacientes con DM (NTM 306.7), y el resultado fue de un 48%.

Este bajo nivel de control en la exploración de fondo de ojo en pacientes diabéticos se atribuyó a varias causas:

- Escaso conocimiento del Programa del diabético entre los facultativos responsables del diagnóstico y tratamiento de estos pacientes y entre los mismos pacientes.
- Demoras en la consulta de Oftalmología: debido a varias causas, la principal de las cuales era la falta de especialistas en Oftalmología.
- Infrarregistro del resultado de la exploración de fondo de ojo en la historia clínica de AP.
- Formación insuficiente de los profesionales de AP en la exploración e interpretación del fondo de ojo del paciente con DM.

El SSB ha tenido especial interés en impulsar programas de telemedicina y el seguimiento de pacientes crónicos desde el ámbito de la AP ¹⁴⁸.

A partir de estos datos preliminares, en 2008 se inició un Programa de cribado de RD mediante RTG no midriática y teleoftalmología en la población diabética del SSB, como respuesta a las necesidades detectadas.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

En pacientes diagnosticados de DM2 en AP, la exploración oftalmológica sistemática para detectar lesiones de RD es baja o se realiza en fases avanzadas de la enfermedad. Implantando un programa de cribado poblacional por teleoftalmología, se obtiene un diagnóstico temprano de la RD y mejora el control clínico de las lesiones retinianas asociadas a la DM2.

- La RTG no midriática, como prueba de cribado de RD, es eficaz para el diagnóstico temprano de esta enfermedad ocular.
- La concordancia diagnóstica entre médicos de AP y especialistas en Oftalmología para la detección de RD por RTG no midriática es buena y facilita la consolidación de los programas de cribado.
- La incidencia de RD en pacientes con DM2, cribados por RTG no midriática, es relativamente baja y se asocia a la duración y control metabólico de la enfermedad.

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo principal

- Analizar los resultados de un programa de cribado poblacional de RD con RTG no midriática en pacientes diagnosticados de DM2 en una región sanitaria de Aragón.

2.2.2 Objetivos secundarios

- Describir las características clínicas de los pacientes con DM2.
- Evaluar la RTG no midriática como herramienta diagnóstica de RD en el ámbito de AP.
- Establecer los factores asociados a RD en el SSB.
- Analizar la incidencia de RD y los factores de riesgo de aparición de RD en el SSB.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 **Ámbito del estudio**

La Comunidad Autónoma de Aragón está dividida en 5 Áreas de Salud; el Área 1 engloba toda la provincia de Huesca, el Área 4 la provincia de Teruel, y las áreas 2, 3 y 5 abarcan la provincia de Zaragoza. Cada Área de Salud se divide en Sectores Sanitarios; el Área 1 está dividida en 2 Sectores: Sector Huesca y SSB (Figura 2).

Este estudio se desarrolló en el SSB, que comprende la zona situada en la parte oriental de la provincia de Huesca, limitando al este con la provincia de Lleida, al norte con Francia, al oeste con el Sector Sanitario de Huesca y al sur con la provincia de Zaragoza, y con una zona de la provincia de Teruel.

Orográficamente incluye, al norte, las zonas más agrestes del Pirineo (el Aneto y la Maladeta), en el centro encontramos numerosas sierras prepirenaicas (Guara, Sevil, Salinas, la Carrodilla, San Quílez, Les Gesses), el sur es completamente llano donde contrastan las zonas fértiles del valle del Cinca con las desérticas de los Monegros. Esta complicada orografía hace que esta zona esté salpicada de reducidos núcleos de población y que muchos de ellos sufran un acentuado despoblamiento, sobre todo en la zona norte, mientras en el resto se encuentran núcleos con mayor número de habitantes.

El SSB, perteneciente al Sistema Aragonés de Salud (SALUD), es el proveedor público de servicios sanitarios en materia de AP, atención especializada, atención sociosanitaria y salud mental para la mitad oriental de la provincia de Huesca.

Como podemos observar en la Tabla 3, el SSB tiene una población de 107.616 habitantes (último censo del SALUD 2016) y ocupa una extensión de 8.162,8 km² con una altitud media de 477 metros y con una densidad de población de 13,1 habitantes por km², aunque hay zonas en las que la densidad de población es aún menor, como en las comarcas del Sobrarbe y la Ribargorza, al norte del Sector. En esta Tabla vemos que hay 3 poblaciones con más de 17.000 habitantes, que se corresponde con la mitad de la población del SSB, mientras que el resto de la población está muy dispersa dada la amplia superficie que abarca.

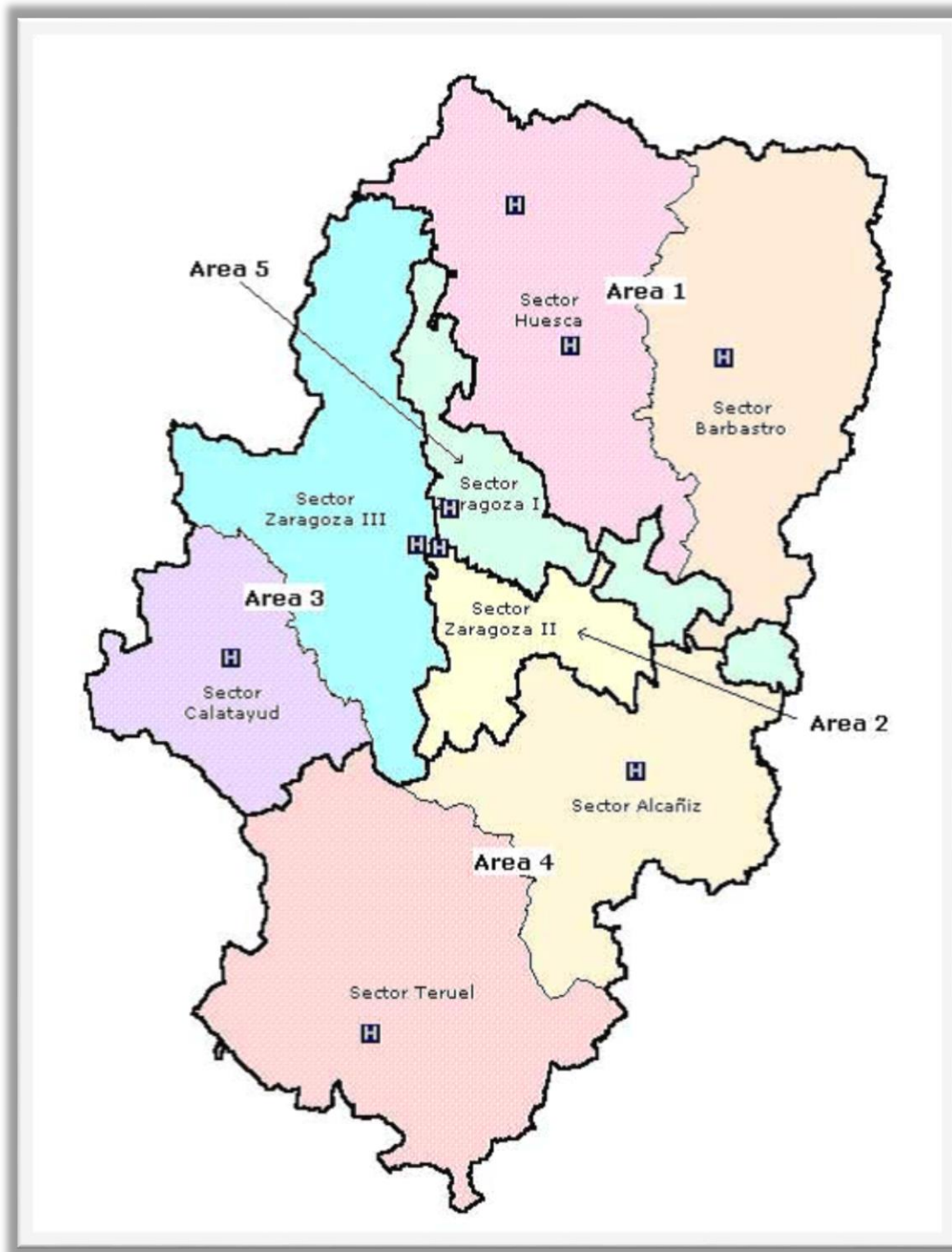


Figura 2: Áreas Sanitarias del Servicio Aragonés de Salud.

El mapa sanitario del SSB se divide en 15 Zonas Básicas de Salud representadas en la Figura 3; cada una está dotada de su correspondiente Centro de Salud, situado en el municipio con mayor población y de los consultorios locales necesarios para la prestación de una AP adecuada a las necesidades de salud de la población y a las características sociodemográficas de cada Zona Básica de Salud.

En todas ellas, la atención sanitaria es prestada por el equipo de AP y sus correspondientes unidades de apoyo; el número de médicos de AP del SSB es de 95 facultativos distribuidos como se muestra en la Tabla 4.

En la Tabla 4 también se observa que el SSB está compuesto por 113 municipios y sus respectivas entidades singulares de población, entendiendo como tal, cualquier área habitada dentro del término municipal de la población a la que pertenece, claramente diferenciada dentro del mismo, y que es conocida por una denominación específica que la identifica, sin posibilidad de confusión. En total, en el SSB encontramos 431 entidades singulares de población.

Para la asistencia especializada, el SSB dispone de un hospital general, el Hospital de Barbastro, situado en dicha población. Dispone de 161 camas de hospitalización, 7 camas de cuidados intensivos, 6 quirófanos, 40 consultas, 16 puestos de hemodiálisis 3 unidades de salud mental para adultos, 2 de salud mental infanto-juvenil, un Centro de Especialidades situado en Monzón, a 15 kilómetros del hospital y un Centro de Alta Resolución situado en Fraga, a 78 kilómetros del mismo. Para la atención ambulatoria, dispone de locales de consultas externas, tanto en el propio hospital como en los Centros de Especialidades de Monzón y Fraga.

El SSB presta servicios médicos de Medicina Interna, Cardiología, Gastroenterología, Geriátrica, Neurología, Neumología, Oncología, Pediatría y Reumatología; servicios quirúrgicos de Cirugía General y Digestiva, Dermatología, Obstetricia y Ginecología, Oftalmología, Otorrinolaringología, Traumatología y Ortopedia, y Urología; cuenta también con los siguientes Servicios Centrales: Análisis Clínicos, Anatomía Patológica, Anestesia y Reanimación, Calidad, Cuidados Intensivos, Medicina Preventiva, Microbiología, Radiodiagnóstico, Rehabilitación, y Urgencias. El Hospital de Barbastro está acreditado para la formación de Médicos Internos Residentes de Medicina Familiar y Comunitaria.



Figura 3: Mapa distribución de las zonas de salud en el SSB.

Tabla 3: Zonas Básicas de Salud del SSB con nº de habitantes (2016).

Fuente: Mapa Sanitario de la Comunidad de Aragón, Sector Barbastro, 2016.

ZONA BÁSICA DE SALUD	HABITANTES
Barbastro	21.167
Fraga	20.427
Monzón urbano	17.242
Binéfar	12.463
Tamarite de Litera	6.779
Graus	5.512
Albalate de Cinca	4.982
Aínsa	4.296
Castejón de Sos	3.686
Monzón Rural	3.346
Mequinenza	2.535
Benabarre	1.953
Berbegal	1.344
Lafortunada	1.064
Abiego	820
Total	107.616

Tabla 4: Municipios, entidades locales y nº de Médicos de AP según zona básica de salud (2016).

Fuente: Mapa Sanitario de la Comunidad de Aragón, Sector Barbastro, 2016.

ZONA BÁSICA DE SALUD	Nº DE MUNICIPIOS	Nº ENTIDADES LOCALES	MÉDICOS AP
Barbastro	16	32	16
Fraga	6	8	11
Monzón Urbano	1	2	9
Binéfar	5	17	9
Tamarite de Litera	8	14	7
Graus	17	87	8
Albalate de Cinca	5	7	5
Monzón Rural	8	17	6
Aínsa	9	103	5
Castejón de Sos	11	59	5
Mequinenza	2	2	3
Benabarre	7	37	3
Berbegal	8	16	3
Lafortunada	5	18	2
Abiego	5	12	3
TOTAL	113	431	95

El Servicio de Oftalmología cuenta con una plantilla de 6 facultativos especialistas, cuya función es atender las consultas oftalmológicas del Sector; para ello dispone de 4 consultas de Oftalmología en el hospital, una en el Centro de Especialidades de Monzón, en la que se atienden consultas ambulatorias y a la que se desplaza uno de los facultativos del Servicio de Oftalmología, y una consulta en el Centro de Especialidades de Fraga en la que pasan consulta 2 oftalmólogos y un óptico no pertenecientes al Servicio de Oftalmología del Hospital. Las derivaciones de los pacientes desde este Centro de Especialidades se pueden realizar al Hospital Arnau de Vilanova de Lleida, al igual que en otras zonas limítrofes del Sector. Se dispone de un quirófano de Oftalmología en el Hospital de Barbastro y un quirófano para Cirugía Mayor Ambulatoria en el Centro de Especialidades de Fraga.

El SSB dispone de varios servicios básicos de telemedicina (tele dermatología, telerradiología, teleoftalmología, teleictus), así como varios estudios piloto sobre telemonitorización domiciliaria.

En el Hospital General de Barbastro se atienden 33.000 urgencias, 7.000 ingresos, 140.000 consultas, y más de 4.000 intervenciones quirúrgicas anuales.

En el Servicio de Oftalmología se atienden unas 20.000 consultas y una media de 800 intervenciones quirúrgicas anuales. Las patologías más frecuentes, tratadas en el Servicio de Oftalmología son las cataratas, el glaucoma por pseudoexfoliación, la DMAE y la RD.

La población del SSB es mayoritariamente rural, aunque tiene 3 áreas urbanas (Barbastro, Monzón y Fraga) que representan el 53% de la población, abarcando una amplia extensión territorial con alta dispersión y baja densidad de población. En el año 2015, en el SSB, el 22% de la población era mayor de 65 años y el 14% mayor de 75 años.

3.2 Programa de cribado de RD

Los primeros servicios de telemedicina en Aragón llegan de la mano del proyecto Health Optimum, integrado dentro del programa e-TEN de la Unión Europea y cuyo objeto era ayudar al desarrollo de proyectos de validación de mercado y despliegue inicial de redes transeuropeas de telecomunicaciones en distintos ámbitos, incluido el campo de la

salud. Health Optimum nació con el objeto de implantar servicios de telemedicina sobre redes de banda ancha en las organizaciones asistenciales. El Gobierno de Aragón eligió al SSB como escenario idóneo para validar los nuevos servicios y soluciones de telemedicina, debido a su extensión, demografía y liderazgo en el desarrollo e implantación de tecnologías y sistemas de información ¹⁴⁸.

La participación en dicho proyecto facilitó la puesta en marcha del Programa de cribado para la RD mediante RTG no midriática y teleoftalmología con la financiación inicial del mismo, principalmente, para la compra del retinógrafo.

Se adquirió, para la realización de las fotografías digitales, un retinógrafo no midriático Carl Zeiss® digital, con maleta de transporte y cámara Nikon® D70S (Imagen 2). Para la ubicación del retinógrafo se habilitó una habitación oscura en los Centros de Salud en los que se iba a realizar la exploración. El transporte del retinógrafo a cada Centro participante en el Programa lo efectuó el técnico encargado de realizar las RTG (Imágenes 3 y 4).



Imagen 2: Retinógrafo no midriático utilizado en el Programa.

Se estableció como población diana, a todos los pacientes con diagnóstico de DM en AP mediante la Clasificación Internacional de Atención Primaria, capítulo T: aparato endocrino, metabolismo y nutrición, código 90 correspondiente a DM (CIAP T-90) adscritos al SSB, que corresponde a la mitad oriental de la provincia de Huesca.

La selección de pacientes con DM se realizó a partir de la Oficina médica informatizada para AP o historia clínica electrónica para AP (OMI-AP), mediante la elaboración y ejecución de lenguaje de consulta estructurado (*Structured Query Language*) (SQLs) para la obtención de listados por zona básica de salud.



Imagen 3: Sistema de embalaje del retinógrafo, para su transporte a los distintos Centros de Salud del SSB.



Imagen 4: Sistema de transporte del retinógrafo a los distintos Centros de Salud del SSB.

Se desarrolló una herramienta informática capaz de automatizar el proceso de almacenamiento de las RTG en el Sistema de Archivo y Comunicación de Imágenes (*Picture Archiving and Communication System*) (PACS) corporativo, para integrarlas en la historia clínica electrónica del paciente y el entorno colaborativo que permite compartir la información propia del proceso por los distintos agentes implicados.

Los pacientes se citaron a consulta mediante carta a domicilio, y se elaboraron agendas específicas para garantizar el número máximo de pruebas que se podían realizar en un día.

En el Programa de cribado de RD participaron activamente y de forma coordinada los siguientes servicios:

- Dirección de AP del SSB formada por 5 profesionales. Su función consistía en formar a los médicos de AP en el proceso idóneo de captación de los pacientes diabéticos, la gestión de las agendas y realizar la evaluación del Programa.
- Equipos de AP del SSB que cuentan con 95 médicos en los 15 Equipos de AP. Eran los encargados de la lectura y valoración inicial de las imágenes.
- Servicio de Oftalmología del Hospital de Barbastro, formado por 6 facultativos especialistas en Oftalmología, de los cuales uno se encargó de la lectura de las imágenes del Programa. Este servicio se encargó también de citar a los pacientes en consulta de Oftalmología cuando el diagnóstico de la RTG era patológico o se trataba de imágenes no valorables, y de impartir los cursos de capacitación para la lectura de RTG a los médicos de AP.
- Servicio de Radiología del Hospital de Barbastro: un técnico de radiología era el responsable de la toma de imágenes y de almacenarlas en los servidores. También era el encargado del transporte del retinógrafo a los Centros de Salud.
- Servicio de Innovación médica y nuevas tecnologías del SSB, formado por 8 trabajadores. Se encargaron del diseño y mantenimiento de la herramienta informática, gestión de las incidencias y diseño de SQLs. Uno de los trabajadores se responsabilizó del buen funcionamiento técnico del programa informático y de resolver las dudas o incidencias durante el Programa.

- Salud Informa, del Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Familia de la Diputación General de Aragón. Su función fue la de generar las agendas y citar a los pacientes mediante el envío de cartas a domicilio.

Se definió como “una ronda”, el tiempo que tardaba el retinógrafo en pasar por todos los Centros de Salud del SSB para realizar las RTG; el primer Centro de Salud en el que comenzaron “las rondas” fue Monzón Rural y el último Fraga. El tiempo empleado en cada ronda fue entre 13 y 16 meses; en todas las rondas se cumplieron los periodos recomendados para la exploración del fondo de ojo en pacientes con DM2 sin lesiones de RD en la exploración anterior, que es de 24 meses ¹⁴⁹.

Se estableció, durante la fase inicial, un programa de formación dirigido a médicos de AP con el objetivo de formar en la lectura del fondo de ojo mediante RTG para diagnosticar lesiones de RD. Para llevar a cabo la elección de los médicos que formarían parte de la fase de prueba se estableció que hubiera, por lo menos, uno de cada Centro de Salud; y a su vez, que uno de los médicos de AP formados en cada Centro liderara el Programa en ese Centro.

El Programa de formación se dividió en tres partes; en la primera, se trató de que los médicos de AP distinguieran entre un fondo de ojo normal y un fondo de ojo patológico. En la segunda parte, el objetivo fue reconocer lesiones de RD, y finalmente, se llevó a cabo un taller de lectura con casos reales y alternando, como en el Programa de Cribado, fondos de ojo normales con patológicos, tanto por presentar lesiones secundarias a RD como a otras patologías.

El guión del curso impartido era el siguiente:

1. Exploración de un fondo de ojo normal.
2. Taller práctico de lectura de fondo de ojo normal. Objetivo: diferenciar un fondo de ojo normal de uno patológico.
3. RD: epidemiología, patogenia, diagnóstico, factores de riesgo, lesiones básicas, clasificación y tratamiento.
4. Taller de lectura de RTG, identificando las lesiones básicas de RD. Objetivo: identificar lesiones de RD en RTG escogidas.
5. Diagnóstico diferencial de lesiones de RD.
6. Detección precoz de la RD mediante RTG no midriática. Método de actuación y registro en nuestra área.

7. Taller de lectura en nuestro medio con casos reales, alternando RTG normales con patológicas.

Durante el periodo de prueba, entre septiembre de 2008 y diciembre de 2009, se realizaron 3 cursos de lectura de RTG para médicos de AP, impartidos por el oftalmólogo responsable del Proyecto y el Director de AP del SSB, con una duración de 20 horas lectivas.

El primero se impartió en el Centro de Salud de Monzón en marzo de 2008 y asistieron 7 médicos de AP de los Centros de Monzón urbano, Monzón rural, Binéfar y Tamarite. Éstos fueron los primeros Centros en los que se puso en marcha el Programa.

El segundo curso se realizó en el Hospital de Barbastro en marzo de 2009 y asistieron 7 médicos de AP de los Centros de Salud de Aínsa, Lafortunada, Graus, Castejón de Sos y Benabarre.

El tercer curso, englobado también en el periodo de prueba, se realizó en el Hospital de Barbastro en Junio de 2009 y asistieron 8 médicos de AP de los Centros de Barbastro, Abiego, Berbegal, Fraga, Albalate y Mequinenza.

Posteriormente, durante el periodo que hemos denominado de consolidación del Programa, y que comprende entre enero de 2010 y junio de 2015, se realizó un curso de lectura de RTG en cada ronda del retinógrafo por todo el SSB; uno en mayo del 2011 al que asistieron 18 médicos de AP, uno en marzo de 2013 en el que se formó a 20 médicos de AP y otro en junio de 2014 formando a 12 médicos de AP.

En el inicio del Programa y tras valorar la información hasta ese momento accesible, se decidió que se realizarían 2 fotografías de cada ojo, ya que la evidencia disponible en aquel momento mostraba que era la opción con la mejor relación coste-eficacia ¹⁴⁴. En algunos Programas de cribado se realizan 2 RTG, como en nuestro caso, y en otros una sola centrada en mácula, siendo el estándar de referencia el de 7 campos, con fotografías estereoscópicas de 30º, desarrollado en el ETDRS ¹³⁸ y que ha servido de referencia en todos los estudios posteriores a éste. En la Figura 4 se pueden observar los diferentes campos realizados en las RTG para el estudio de la RD; en la Imagen 5 se pueden ver los campos explorados superpuestos en una RTG de campo amplio, en la que se explora la totalidad de la retina en una imagen.

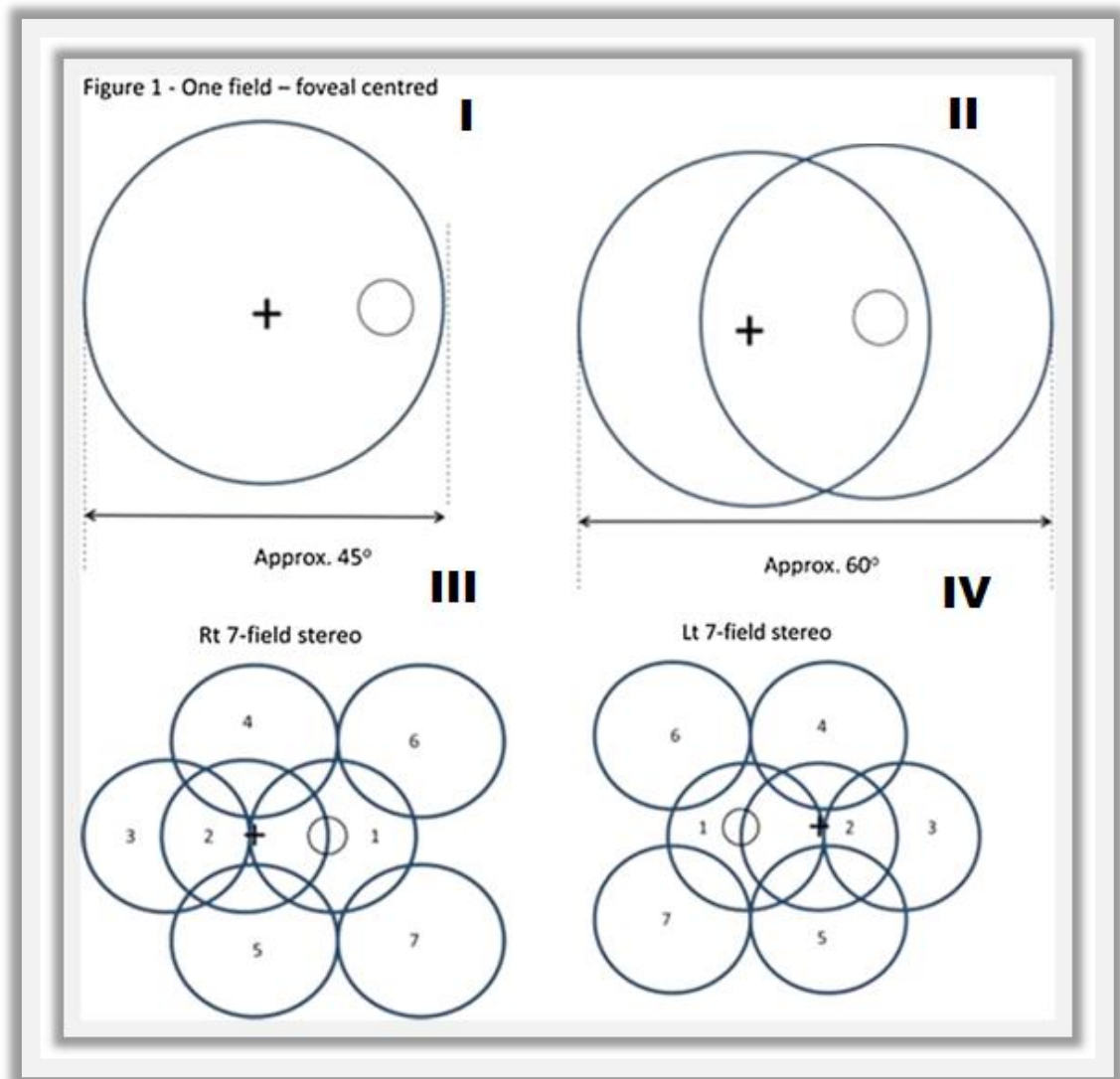


Figura 4: Número y localización de los campos de retina explorados mediante RTG en el cribado de la RD.

- I. RTG de un campo centrada en la mácula que explora unos 45° de la retina;
- II. RTG de 2 campos que explora aproximadamente 60° de la retina;
- III. RTG en 7 campos en el ojo derecho (OD); en cada campo se realizan 2 fotografías con un desplazamiento de unos 3 mm entre una y otra para poder observar la estereopsis.
- IV. RTG en 7 campos del ojo izquierdo (OI).

Tomada de Scanlon PH. Acta Diabetol. 2017; 54(6): 515-525¹³⁸.

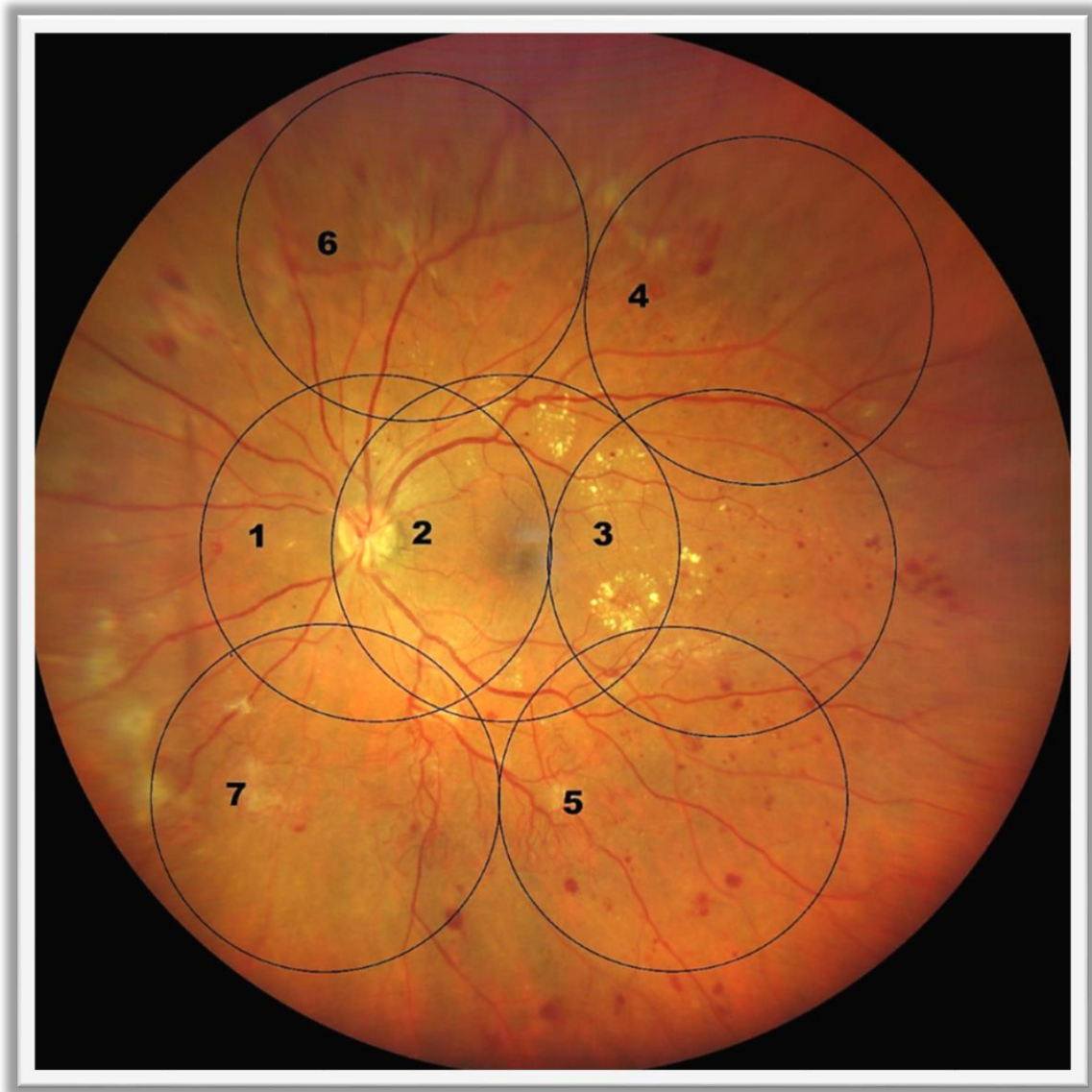


Imagen 5 : RTG de campo amplio de un OI en la que se han insertado los 7 campos descritos en el ETDRS para el estudio y clasificación de la RD

A cada paciente se le realizaron 4 RTG, un campo de 45° centrado en papila y otro centrado en mácula de cada ojo, que se corresponden con los campos 1 y 2 del ETDRS (Imágenes 5, 6 y 7).



Imagen 6: Imagen de RTG de OD. En la Imagen A se puede ver una RTG centrada en mácula y se observan drusas en la zona temporal e inferior. La Imagen B, es una RTG centrada en papila óptica y en ella y en la zona nasal se pueden observar signos de RD (microaneurismas, microhemorragias y exudados algodonosos).

No se utilizó midriasis farmacológica para la toma de las imágenes, a no ser que las imágenes fueran de mala calidad, en cuyo caso se elaboró un protocolo para poder hacerlo tras la instilación de colirio de tropicamida.

Las imágenes obtenidas por los técnicos, con el retinógrafo no midriático, se enviaron al PACS, que es un conjunto de software y hardware para almacenar y visualizar imágenes que pueden ser consultadas desde la historia clínica del paciente.

Para facilitar la lectura de las imágenes se crearon, en cada ronda del retinógrafo, unos listados en los que figuraba el Centro de Salud, las fechas en las que el retinógrafo estaba en ese Centro, los datos identificativos del paciente, la edad, la fecha en la que se cursó la solicitud de la prueba, la fecha de realización de la prueba y el estado de la lectura resaltado por colores, como puede verse en la Figura 5. Cuando la tarjeta que acompañaba al nombre era de color gris, ésta indicaba que estaba listo para la lectura por AP; cuando era verde, AP había realizado la lectura y estaba listo para la valoración por Oftalmología; la tarjeta roja indicaba que el paciente no había acudido a la cita para realizar la RTG, la granate que había habido algún problema con las imágenes y por lo tanto debía ser revisado por el Servicio de Innovación, y la naranja indicaba que el paciente no había sido citado para realizar la RTG, lo cual debía ser comprobado por su médico de AP para investigar las causas y corregirlas.

RETINOGRAFO. C.A.P. MONZON RURAL. Solicitudes: 2011-09-14 al 2011-12-22							
Sin agenda en Oftm		No acudio	Preparado valoración Primaria	Preparado valoración Especializada	Sin imagenes		
Nº	Paciente	Edad	Solicitado	Agenda	Primaria	Oftalm.	CIP
72		65	2011-09-29	2011-12-15	Normal	NO	
73		63	2011-09-23	2011-10-20	NO	NO	
74		66	2011-09-26	2011-11-16	NO	NO	
75		90	2011-10-06	2011-11-03	SOSPECHA	NO	
76		80	2011-09-26	SIN IMAGENES	NO	NO	
77		71	2011-09-26	SIN IMAGENES	NO	NO	
78		60	2011-10-06	2011-11-09	SOSPECHA	NO	
79		71	2011-10-06	2011-11-09	SOSPECHA	NO	
80		67	2011-09-22	2011-10-10	NO	NO	
81		68	2011-10-06	2011-11-07	Normal	NO	
82		72	2011-10-06	2011-11-10	SOSPECHA	NO	
83		80	2011-10-06	2011-11-04	Normal	NO	
84		87	2011-09-22	2011-10-10	NO	NO	
85		70	2011-10-06	2011-11-09	Normal	NO	
86		86	2011-10-06	2011-11-03	Normal	NO	
87		55	2011-09-23	NO ACUDIO	NO	NO	
88		81	2011-09-26	SIN IMAGENES	NO	NO	
89		78	2011-10-06	2011-11-07	Normal	NO	
90		58	2011-10-06	2011-11-08	Normal	NO	
91		53	2011-09-22	2011-10-10	NO	NO	

Figura 5: Imagen de los listados generados para acceder a la lectura de las RTG

Desde este listado, al colocar el cursor encima del nombre del paciente, se accedía a una tarjeta que se puede ver en la Figura 6 en la que, además, se podían ver las RTG anteriores y los datos de la historia clínica del paciente. En esta tarjeta había dos zonas de lectura, una reservada para los médicos de AP y otra para el oftalmólogo lector.

La visualización de las RTG se realizaba con un visor que contaba con funciones de contraste, brillo y zoom, para mejorar la visualización de las imágenes.

El médico de AP y el oftalmólogo clasificaron la RTG en uno de los 3 niveles siguientes:

1. Normal (sin RD).
2. Patológica (con signos de RD).
3. No valorable / otras patologías.

paciente (CIR)

Fecha nacimiento: 27-07-1933 Sexo: H - M Femenino

Fecha Inicial: 10-02-2016

Estados: Form. Inicializado Valorado Médico Valorado Oftalm. Paciente Inform. Citado Especial

Opciones: Imprimir Informe Bajas Datos Médicos

Médico de A.P. Valoración retinografía: Guardar Oftalmología. Valoración retinografía: Guardar

Ojo Derecho: 2 - Normal (Sin Retinopatía diab. Patología Dcho.:

Ojo Izquierdo: 4 - No valorable otras patologías Patología Izqdo.:

Observaciones y/o recomendaciones

Informado por: ESANMARTIN Informado por: MCRUFAS

Imágenes Clínicas Ver retinas de la selección ...

Fecha	Nº Serie Imagen	Imagen
21-05-2010		http://172.25.107.129:8080/VisorWeb/Servlet/Visor?AccessionNumber=RS-698E0EDCBEA48
19-02-2013		http://172.25.107.129:8080/VisorWeb/Servlet/Visor?AccessionNumber=BR-09E82B912791A
19-05-2014		http://172.25.107.129:8080/VisorWeb/Servlet/Visor?AccessionNumber=BR-F1BF00B05191
18-07-2016		http://172.25.107.129:8080/VisorWeb/Servlet/Visor?AccessionNumber=BR-770C0A0F0A48

Figura 6: Tarjeta a la que se accede al seleccionar el paciente en el listado.

Durante el periodo de prueba, se realizó la valoración de las RTG por pares: AP y Oftalmología en todos los casos, con objeto de conocer la concordancia diagnóstica. En el periodo de consolidación, Oftalmología valoró únicamente las RTG clasificadas por los médicos de AP como patológicas o no valorables / otras patologías, como se puede ver en el esquema de lectura de las RTG, en la Figura 7.

Cuando la RTG era clasificada como normal por AP, se generaba un informe clínico que se enviaba al paciente por correo postal. Asimismo, los casos valorados por Oftalmología como normales (informados por AP como patológicas o no valorables/ otras patologías), recibían el mismo tipo de informe.

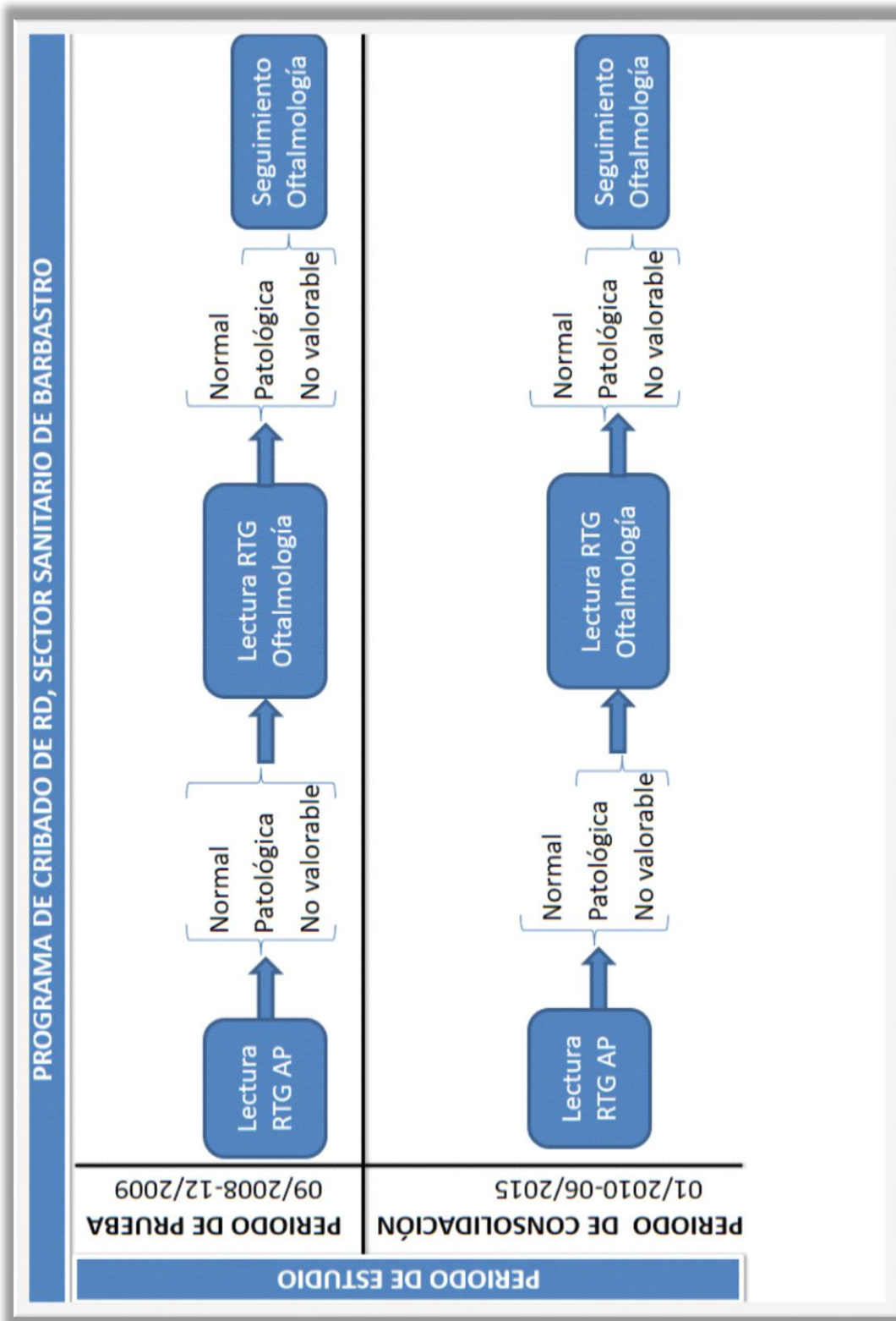


Figura 7: Esquema de lectura de las RTG en el periodo del estudio.

Cuando la RTG era valorada en Oftalmología como “patológica” o “no valorable”, se generaba un informe clínico que se enviaba al domicilio del paciente informándole de su cita en consulta de Oftalmología. En la cita en consulta de Oftalmología se daba prioridad a los pacientes con signos de RDP y/o EMD en la RTG.

Los pacientes con RTG patológicas o no valorables en la lectura de Oftalmología eran citados en consulta para realizar una exploración de fondo de ojo con lámpara de hendidura y lente de 78 dioptrías para el diagnóstico de lesiones de RD y para la realización de un OCT de mácula para descartar EMD.

3.3 Selección de pacientes en estudio

Se citaron a participar en el Programa los pacientes con diagnóstico de DM en AP (CIAP T-90) adscritos al SSB perteneciente al Sistema Aragonés de Salud, exceptuando los siguientes casos:

1. Edad inferior a 15 años.
2. Pacientes con amaurosis.
3. Pacientes terminales, inmovilizados y dependientes.
4. Pacientes previamente diagnosticados de RD.
5. Pacientes con DM1 (se realizaba fondo de ojo en consultas de Oftalmología).
6. Diabetes Gestacional.

La selección de pacientes se realizó a partir de OMI-AP, mediante la elaboración y ejecución de SQLs para la obtención de listados por Zona básica de salud. En el SSB se realizó una captación sistemática de los pacientes, es decir, se citó a todos los pacientes que presentaran diagnóstico de DM2 en su historia clínica, excepto en los 6 supuestos mencionados.

Para los objetivos de la presente Tesis Doctoral se excluyeron los pacientes de los Centros de Fraga, Albalate y Mequinenza. En estos Centros de Salud, los casos con RTG patológicas se derivaban al Hospital Arnau de Vilanova en Lleida y no se disponía del diagnóstico en la consulta de Oftalmología.

3.4 Periodo de estudio

Para los objetivos del estudio, se incluyeron todos los pacientes del Programa de cribado de RD realizado en el SSB perteneciente al Sistema Aragonés de Salud, excepto los pertenecientes a Fraga, Albalate y Mequinenza, durante el periodo comprendido entre septiembre de 2008 y junio de 2015. El periodo de estudio se dividió en dos partes: un periodo de prueba que comprende entre septiembre de 2008 y diciembre de 2009, y un periodo de consolidación comprendido entre enero de 2010 y junio de 2015.

Durante el periodo de estudio se realizaron 5 rondas de RTG:

- 1ª ronda, entre septiembre de 2008 y diciembre de 2009.
- 2ª ronda, entre enero de 2010 y octubre de 2011.
- 3ª ronda, entre noviembre de 2011 y diciembre de 2012.
- 4ª ronda, entre enero de 2013 y febrero de 2014.
- 5ª ronda, entre marzo de 2014 y junio de 2015.

3.5 Variables del estudio y recogida de datos

La recogida de datos se realizó mediante un formulario específico en el que se incluyeron las características sociodemográficas (edad, sexo, Centro de Salud, fecha de nacimiento), fecha de la RTG, tiempo de evolución de la DM, patología concomitante (HTA, dislipemia, enfermedad cardiovascular), tratamiento para la DM, parámetros analíticos de la DM (HbA_{1c}), resultados de la RTG por AP y por Oftalmología y, diagnóstico de los pacientes citados a consulta de Oftalmología. Todas ellas pueden verse de forma más detallada en la Tabla 5.

3.5.1 Variables del estudio y definiciones

Tabla 5: Variables recogidas en el estudio

VARIABLE	TIPO	CATEGORIA	DEFINICION
Edad	Cuantitativa discreta		Edad del paciente en el momento en que se realiza la RTG
Sexo	Cualitativa	Varón / mujer	Género del paciente.
Centro de Salud	Cualitativa		Centro de Salud al que pertenece el paciente.
Fecha RTG	Fecha		Fecha en la que se realiza la RTG.
Fecha diagnóstico DM2	Fecha		Fecha en la que el médico de AP registró el diagnóstico por primera vez en la historia clínica del paciente, o en un registro del hospital.
Tratamiento			
Dieta	Dicotómica	Si / No	Paciente que recibe tratamiento para DM2 con dieta.
ADO	Dicotómica	Si / No	Paciente que recibe tratamiento para DM2 con ADO.
Insulina	Dicotómica	Si / No	Paciente que recibe tratamiento para DM2 con insulina.

VARIABLE	TIPO	CATEGORIA	DEFINICION
HbA_{1c}	Cuantitativa continua		Cifras de HbA _{1c} en el mismo año que la prueba, en caso de existir más de una determinación, la más cercana a la fecha de la RTG.
HTA	Dicotómica	Si / No	Diagnóstico previo de HTA, según historia clínica.
Dislipemia	Dicotómica	Si / No	Antecedente de hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia, según historia clínica.
Enfermedad cardiovascular	Dicotómica	Si / No	Antecedentes de: cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica o accidente vascular cerebral, según historia clínica.
Lectura AP	Cualitativa	Normal Patológica No valorable/otras patologías No acude	RTG sin lesiones de RD. RTG que presenta lesiones de RD. RTG que no se ve bien o que presenta lesiones no atribuibles a la RD. Paciente que no acude a la cita de RTG.

VARIABLE	TIPO	CATEGORIA	DEFINICION
Lectura Oftalmología	Cualitativa	Normal Patológica No valorable/otras patologías No acude	RTG sin lesiones de RD. Paciente que presenta lesiones de RD. RTG que no se ve bien o que presenta lesiones no atribuibles a la RD. Paciente que no acude a la cita de RTG.
EMD Consulta Oftalmología	Dicotómica	No EMD Si EMD	No hay engrosamiento explorado mediante OCT, ni exudados duros en o cerca de la mácula. Engrosamiento retiniano que afecta a la mácula, con o sin afectación central de la misma mediante exploración con OCT.

VARIABLE	TIPO	CATEGORIA	DEFINICION
RD Consulta Oftalmología	Cualitativa	No RD	Fondo de ojo que no presenta lesiones de RD.
		RDNP leve	Fondo de ojo con solo microaneurismas.
		RDNP moderada	Fondo de ojo con microaneurismas y otros signos de RD (hemorragias, exudados duros, exudados algodinosos) pero menos que en la forma grave.
		RDNP grave	Fondo de ojo con RDNP moderada, sin signos de RDP, con alguno de las siguientes supuestos: Hemorragias o microaneurismas > 20 en los cuatro cuadrantes. Arrosamiento venoso definido en 2 cuadrantes. AMIR en 1 cuadrante.
		RDP	Fondo de ojo con RDNP grave y uno o más de los siguientes supuestos: neovasos, hemorragia vítrea o prerretiniana.
		No acude	Paciente que no acude a la cita en consulta de Oftalmología.

VARIABLE	TIPO	CATEGORIA	DEFINICION
Otras patologías	Cualitativa		<u>Diagnósticos que impiden la RTG</u>
		Catarata	Presencia de catarata que impide la realización de RTG nítidas por opacidad de medios.
		Alteración corneal	Presencia de alteraciones en la transparencia de la córnea que impide la realización de la RTG.
			<u>Lesiones que pueden confundirse con RD</u>
		DMAE	Cursa con hemorragias y exudados en región macular.
		Drusas	Pueden confundirse con exudados duros.
		Trombosis de vena central de la retina	Hemorragias en toda la retina.
		Trombosis de rama venosa de la retina	Hemorragias en la zona de la rama venosa afectada.
			<u>Otros diagnósticos</u>
	Membrana epirretiniana	Pliegues a nivel de la retina.	
	Fibras de mielina	Placas blancas a nivel del nervio óptico o de arcadas vasculares.	
	Coroidosis miópica	Placas de atrofia peripapilares y en polo posterior.	

3.6 Visitas iniciales y de seguimiento

Durante el periodo de estudio se programaron un total de 17.187 visitas para realización de RTG en 6.294 pacientes. La distribución de las RTG por año se puede ver en la Figura 8.

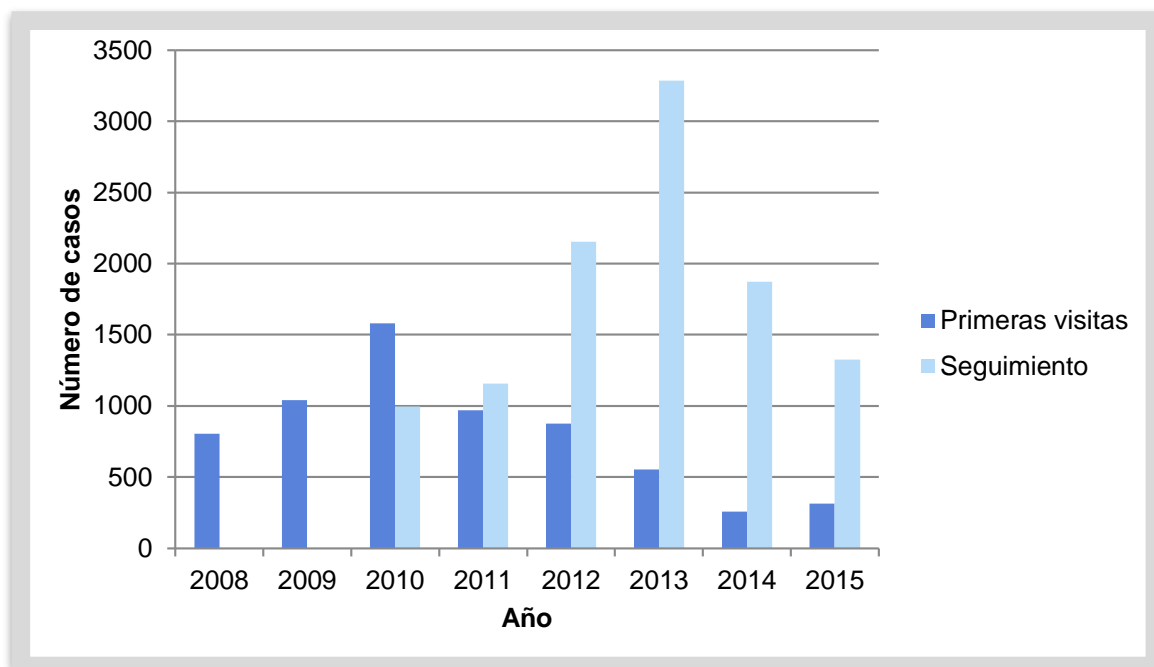


Figura 8: Distribución de las visitas programadas por año según primera visita o sucesivas.

Durante 2008 y 2009, (periodo de prueba del Programa y primera ronda del retinógrafo) únicamente se realizaron primeras visitas.

En el periodo de consolidación del programa, de enero de 2010 a junio de 2015, se citaron, como primera visita, a los pacientes recién diagnosticados de DM2 y a los pacientes con diagnóstico activo de DM en OMI que no habían sido citados en rondas anteriores, y como visita de seguimiento a los pacientes que presentaron RTG normal en la ronda anterior, y a los que presentaron RTG no valorable en la ronda anterior pero tras ser valorados por Oftalmología no presentaban lesiones de RD.

Finalmente, se realizaron un total de 13.948 RTG en 5.313 pacientes en el periodo comprendido entre septiembre de 2008 y junio de 2015.

3.7 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos en el que las variables categóricas se describieron mediante las frecuencias relativas y las variables continuas mediante la mediana y rango intercuartil (RIQ). Se realizó un análisis bivariado para establecer diferencias entre los pacientes que acudieron a realizar la RTG y los que no acudieron a la cita, así como para los pacientes con y sin RD, utilizando la prueba chi-cuadrado para la comparación de variables categóricas y t de Student para determinar las diferencias de variables continuas.

Se realizó un análisis de concordancia diagnóstica entre la lectura de la RTG realizada en AP y la lectura de Oftalmología, obteniendo el índice kappa (κ) de Cohen. Se consideró concordancia baja los valores de $\kappa < 0,40$, moderada: κ entre 0,41-0,60, buena: κ entre 0,61- 0,80 y muy buena $\kappa > 0,80$. Por otro lado, se analizó la valoración de la RTG realizada en AP como prueba diagnóstica, estableciendo como referencia la lectura realizada por Oftalmología y obteniendo sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). Este análisis, así como el de concordancia, se realizaron globalmente y según Centro de AP.

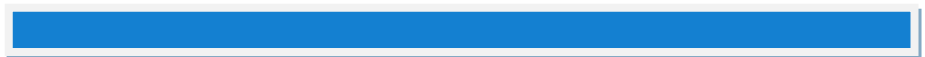
Para determinar la tasa de incidencia de RD, se incluyeron a riesgo aquellos pacientes que:

- mostraron una RTG basal normal, según Oftalmología, en las RTG realizadas en el periodo de prueba (2008 y 2009),
- mostraron una RTG normal, según lectura de AP, (RTG realizadas en el periodo de consolidación, de 2010 en adelante) (ver Figura 7),
- tenían una RTG inicial no valorable y Oftalmología no observó lesiones de RD.

El final del seguimiento de los pacientes a riesgo de desarrollar RD por RTG no midriática se estableció en la fecha de la última RTG realizada. La tasa de incidencia de RD se calculó en p-a, dividiendo el número de RTG patológicas observadas durante el seguimiento por la suma de los tiempos de seguimiento de cada paciente. Se estimó la probabilidad de aparición de RD mediante el método de Kaplan-Meier, utilizando la prueba log-rank para establecer diferencias de sexo. Se realizó un modelo de regresión de Cox para determinar los factores de riesgo de aparición de RD; las variables incluidas en el análisis multivariado fueron aquellas estadísticamente significativas en el análisis univariado.

Valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. El análisis estadístico fue realizado con Stata software (versión 11.1, College Station, Texas, USA).

4. RESULTADOS



4.1 Periodo de Prueba – Septiembre 2008 / Diciembre 2009

4.1.1 Características de la población en estudio

Entre Septiembre de 2008 y Diciembre de 2009, 1.845 pacientes con DM2 fueron citados en AP para realizar una RTG. Un 52,2% eran hombres y la mediana de edad fue de 72,3 años (RIQ: 63,5 - 78,6 años). Un 70,7% tenía HTA, 50,5% dislipemia y 33,8% antecedente de enfermedad cardiovascular. En cuanto al tratamiento para la DM2, el 82,5% seguían tratamiento con ADO y el 50,9% con insulina. Durante el periodo de prueba, todas las RTG realizadas se valoraron por AP y por Oftalmología (ver Figura 9). Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 6.

4.1.2 Concordancia diagnóstica

La clasificación de los pacientes con DM2 según el resultado de la RTG por parte de AP y Oftalmología se puede ver en la Tabla 7.

La Tabla 8 muestra los resultados de las RTG según ojo y profesional que realiza la lectura durante el periodo de prueba. En cuanto al OD se observó una concordancia del 76% entre la lectura realizada en AP y la de Oftalmología, con un κ de 0,56 (Intervalo de confianza (IC) 95%: 0,53-0,59). Los resultados no difirieron en el OI, observándose una concordancia del 74% y $\kappa = 0,54$ (IC 95%: 0,51-0,58).

En la Tabla 9 podemos ver la concordancia diagnóstica entre AP y Oftalmología, en la interpretación de la RTG según el Centro de Salud.

Tabla 6. Características de 1.845 pacientes con DM2 visitados entre Septiembre 2008 y Diciembre 2009.

	N=1.845 n (%)
Sexo	
Hombres	964 (52,2)
Mujeres	881 (47,8)
Edad (años), mediana [RIQ] (n=1.844)	72,3 [63,5-78,6]
Tiempo desde diagnóstico DM2 (años), mediana [RIQ]	8,8 [4,9-13,6]
Centro	
Barbastro	316 (17,1)
Monzón urbano	212 (11,5)
Binéfar	418 (22,7)
Tamarite	282 (15,3)
Graus	139 (7,5)
Monzón rural	192 (10,4)
Aínsa	67 (3,6)
Benabarre	100 (5,4)
Castejón de Sos	68 (3,7)
Bergal	35 (1,9)
Lafortunada	7 (0,4)
Abiego	9 (0,5)
Tipo Centro de AP	
Rural	899 (48,7)
Urbano	946 (51,3)
Tratamiento DM2	
Dieta	133 (7,2)
Dieta + ADO	773 (41,9)
Dieta + ADO + Insulina	749 (40,6)
Dieta + Insulina	190 (10,3)
HbA_{1c}, mediana [RIQ] (n=1.760)	6,9 [6,3-7,9]
HTA	
No	541 (29,3)
Si	1.304 (70,7)
Dislipemia	
No	913 (49,5)
Si	932 (50,5)
Enfermedad cardiovascular	
No	1.221 (66,2)
Si	624 (33,8)

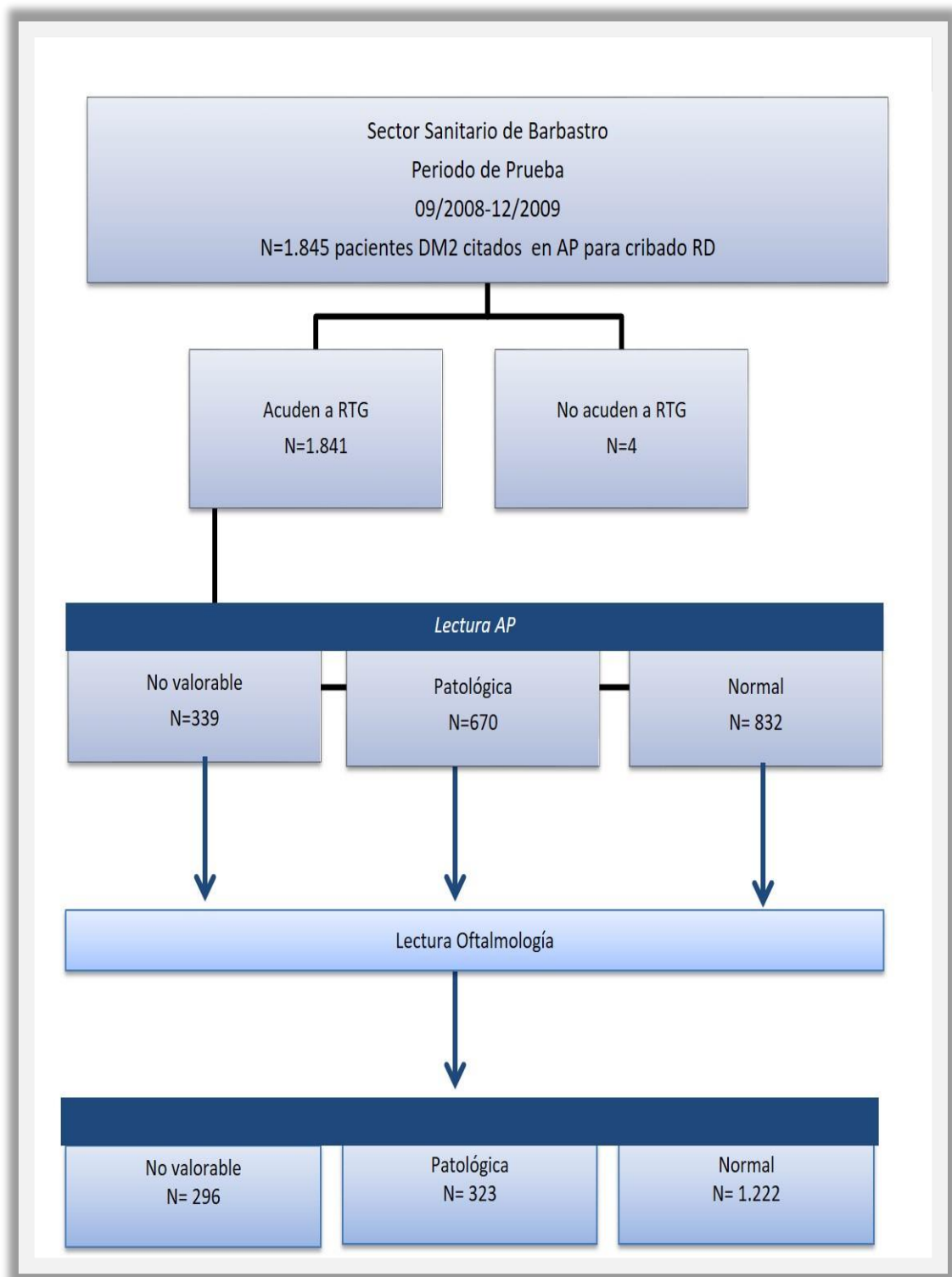


Figura 9: Diagrama de cribado de RD mediante RTG durante el periodo de prueba y distribución de 1.845 pacientes con DM2 en cada etapa del proceso.

Tabla 7. Clasificación de 1.841 pacientes según resultado de la lectura de la RTG por AP y Oftalmología

	Lectura Oftalmología		
	Normal n (%)	Patológica n (%)	No Valorable n (%)
Lectura AP			
Normal	785 (64.2)	14 (4.3)	33 (11.1)
Patológica	318 (26.0)	301 (93.2)	51 (17.2)
No Valorable	119 (9.7)	8 (2.5)	212 (71.6)

No obstante, se observaron diferencias en el grado de concordancia en función del Centro de realización de las RTG. La Tabla 9 muestra un resumen por Centro del análisis de concordancia entre la lectura realizada por AP y la de Oftalmología.

Tabla 8. Distribución de los resultados de las RTG realizadas entre 9/2008 12/2009 según ojo y profesional que realiza la lectura.

	OD	OI
	N=1.841 n (%)	N=1.841 n (%)
Lectura AP		
Normal	1.009 (54,7)	968 (52,5)
Patológica	566 (30,7)	492 (26,7)
No valorable	266 (14,4)	381 (20,7)
Lectura Oftalmología		
Normal	1.319 (71,5)	1.288 (69,8)
Patológica	271 (14,7)	265 (14,4)
No valorable	251 (13,6)	288 (15,6)

Tabla 9. Concordancia diagnóstica en la interpretación de RTG realizadas por AP y Oftalmología en el SSB, según Centro.

Centro	N	Acuerdo (%)	Kappa (IC95%)
Barbastro	314	OD = 70,2 OI = 66,1	0,45 (0,37-0,52) 0,39 (0,32-0,46)
Monzón urbano	212	OD = 86,8 OI = 86,8	0,74 (0,64-0,84) 0,74 (0,64- 0,84)
Binéfar	418	OD = 75,6 OI = 70,6	0,58 (0,51-0,64) 0,52 (0,45-0,58)
Tamarite	281	OD = 66,7 OI = 70,6	0,44 (0,36-0,51) 0,50 (0,43-0,58)
Graus	139	OD = 72,7 OI = 73,4	0,50 (0,38-0,61) 0,52 (0,40-0,63)
Monzón rural	192	OD = 90,1 OI = 87,5	0,76 (0,64-0,87) 0,74 (0,63-0,84)
Aínsa	67	OD = 65,7 OI = 73,1	0,44 (0,28-0,59) 0,56 (0,40-0,72)
Benabarre	100	OD = 74,0 OI = 77,0	0,56 (0,43-0,70) 0,60 (0,46-0,74)
Castejón de Sos	68	OD = 95,6 OI = 85,3	0,89 (0,71- 1,00) 0,71 (0,53-0,88)
Berbegal	34	OD = 71,4 OI = 65,7	0,45 (0,28-0,63) 0,32 (0,15-0,50)
Otros Centros*	16	OD = 68,7 OI = 56,2	0,46 (0,12-0,80) 0,24 (0,10-0,58)
Total	1.841 [†]	OD = 76,0 OI = 74,4	0,56 (0,53-0,59) 0,54 (0,51-0,58)

* Lafortunada y Abiego

† 4 pacientes no acudieron a realizar RTG

4.1.3 Valoración de la prueba diagnóstica. Sensibilidad, especificidad y VP.

Utilizando la lectura de Oftalmología como categoría de referencia para el diagnóstico de RD, se observó que la utilización de la RTG para diagnóstico de RD por AP tuvo:

- una sensibilidad del 95,5% (IC95%: 92,3-97,4),
- especificidad de 73,1% (IC95%: 70,4-75,7),
- VPP 46,9% (IC95%:42,7-51,1) y
- VPN 98,5% (IC95%: 97,4-99,1).

La valoración de esta prueba diagnóstica, según Centro, se puede observar en la Tabla 10.

4.2 Periodo de estudio – Septiembre 2008/Junio 2015

4.2.1 Características de la población en estudio

Un total de 6.294 pacientes con DM2 fueron citados en AP para realizar una RTG. Un 56% de los pacientes eran hombres y la mediana de edad fue de 70,3 años (RIQ: 60,5 - 78,7 años). La mediana de duración de la DM fue de 4,9 años (RIQ: 1,7 - 11 años), un 69% tenía HTA, 51,3% dislipemia y 34,2% antecedente de enfermedad cardiovascular. En cuanto al tratamiento para la DM2, el 82,6% seguían tratamiento con ADO y el 40,8% con insulina.

De todos los pacientes citados en AP, 5.313 (84,4%) acudieron para realizar RTG. La Figura 10 muestra el diagrama de cribado de RD mediante RTG y la distribución de pacientes en cada etapa del proceso.

Los 981 (15,6%) pacientes que no acudieron a ninguna visita durante el periodo de estudio, resultaron similares a los que acudieron en cuanto a edad ($p = 0,810$) y proporción hombre/mujer ($p = 0,634$). Sin embargo, llevaban menos tiempo diagnosticados de DM2 ($p=0,004$), estaban menos tratados con ADO ($p<0,001$) e insulina ($p=0,025$), tenían menor prevalencia de HTA ($p=0,040$) y dislipemia ($p=0,002$) y mayor frecuencia de haber sufrido una enfermedad cardiovascular ($p=0,035$). Las características de los 6.294 pacientes incluidos en el Programa y las diferencias entre los que acudieron a realizar RTG y los que no, se muestran en la Tabla 11.

Tabla 10. Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN de las RTG realizadas entre 9/2008 12/2009 en AP, según Centro.

Centro	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Barbastro				
OD	91,6	60	37,9	96,4
OI	100	65,9	44,4	100
Global	91,1	63,2	36,6	96,8
Monzón urbano				
OD	94,1	93,7	78,0	98,5
OI	94,4	94,6	82,9	98,4
Global	97,3	92,1	78,3	99,1
Binéfar				
OD	94,1	92,6	76,2	98,4
OI	92,9	94,7	78,8	98,4
Global	96,7	93,4	78,4	99,1
Tamarite				
OD	94,2	77,8	46,2	98,5
OI	97,8	82,3	53,7	99,4
Global	96,1	74,2	49	78,7
Graus				
OD	97,4	61,1	31,9	99,2
OI	94,6	67,9	36,5	98,5
Global	97,6	59,2	35,4	99,1
Monzón rural				
OD	95,5	73,1	46,9	98,5
OI	100	67,9	10	100
Global	97,3	92,1	78,3	99,1
Aínsa				
OD	100	75,4	54,5	100
OI	88,9	85,9	66,7	96,1
Global	100	57,1	41,9	100
Benabarre				
OD	87,5	96,1	77,8	98
OI	88,9	90,9	66,7	97,6
Global	94,1	74,5	53,3	97,6
Castejón de Sos				
OD	100	74,5	46,7	100
OI	95,6	76,7	51,2	98,6
Global	100	63,1	40,4	100
Berbegal				
OD	95,6	71,6	41,5	98,7
OI	94,4	69,8	34,7	98,7
Global	100	70,8	12,5	100
Total				
OD	95,5	77,0	46,8	98,8
OI	94,3	79,5	49,7	98,8
Global	95,5	73,1	46,9	98,5

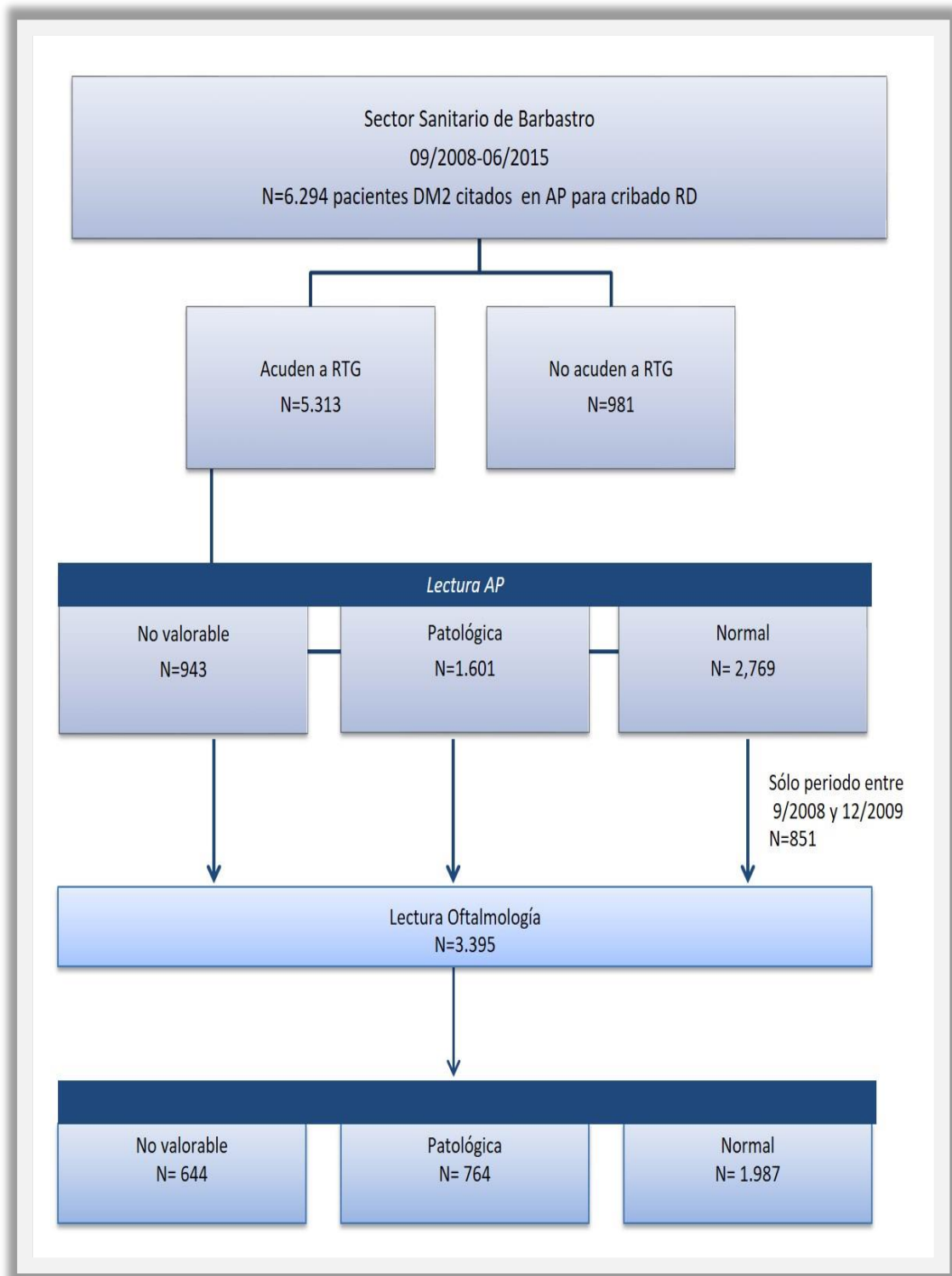


Figura 10: Diagrama de cribado de RD mediante RTG y distribución de 6.294 pacientes en cada etapa del proceso.

Tabla 11. Características de 6.294 pacientes con DM2 incluidos en el Programa de Cribado de RD del Sector sanitario de Barbastro, 2008-2015.

	Total N=6.294 n (%)	Acuden a RTG N=5.313 n (%)	No acuden a RTG N=981 n (%)	p valor
Sexo				
Hombres	3.530 (56,1)	2.976 (56,0)	557 (56,8)	0,634
Mujeres	2.764 (43,9)	2.340 (44,0)	424 (43,2)	
Edad (años), mediana [RIQ] (n=6.293)	70,3 [60,5-78,7]	70,2 [60,8-78,3]	70,9 [58,6-80,5]	0,810
Tiempo desde diagnóstico de DM2 (años), mediana [RIQ] (n=6.254)	4,9 [1,7-11]	5,1 [1,8-11,1]	3,4 [1,3-10]	0,004
Centro				<0,001
Barbastro	1.545 (24,5)	1.277 (24,0)	268 (27,3)	
Monzón urbano	1.130 (18,0)	942 (17,7)	188 (19,2)	
Binéfar	1.047 (16,6)	893 (16,8)	154 (15,7)	
Tamarite	666 (10,6)	575 (10,8)	91 (9,3)	
Graus	466 (7,4)	397 (7,5)	69 (7,0)	
Monzón rural	452 (7,2)	387 (7,3)	65 (6,6)	
Aínsa	282 (4,5)	254 (4,8)	28 (2,9)	
Benabarre	218 (3,5)	183 (3,4)	35 (3,6)	
Castejón de Sos	204 (3,2)	185 (3,5)	19 (1,9)	
Berbegal	179 (2,8)	146 (2,7)	33 (3,4)	
Lafortunada	53 (0,8)	38 (0,7)	15 (1,5)	
Abiego	52 (0,8)	36 (0,7)	16 (1,6)	
Tipo Centro				0,035
Rural	2.572 (40,9)	2.201 (41,4)	371 (37,8)	
Urbano	3.722 (59,1)	3.112 (58,6)	610 (62,2)	
Tratamiento DM2 (n=6.284)				<0,001
Dieta	510 (8,1)	414 (7,8)	96 (9,8)	
Dieta + ADO	3.212 (51,1)	2.697 (50,9)	515 (52,7)	
Dieta + ADO+ Insulina	1.979 (31,5)	1.727 (32,5)	252 (25,8)	
Dieta + Insulina	583 (9,3)	468 (8,8)	115 (11,7)	
HbA_{1c} (%), mediana [RIQ] (n=5.775)				0,001 <0,001
≤7	6,8 [6,2-7,8]	6,8 [6,2-7,7]	6,9 [6,2-8,0]	
7-9	3.380 (58,5)	2.914 (58,9)	466 (56,1)	
≥ 9	1.761 (30,5)	1.520 (30,8)	241 (29,0)	
HTA (n=6.284)				0,040
No	1.951 (31,0)	1.620 (30,5)	331 (33,8)	
Si	4.333 (69,0)	3.686 (69,5)	647 (66,2)	
Dislipemia (n=6.284)				0,002
No	3.062(48,7)	2.542(47,9)	520(53,2)	
Si	3.222 (51,3)	2.764 (52,1)	458 (46,8)	
Enfermedad cardiovascular (n=6.284)				0,035
No	4.136 (65,8)	3.521 (66,4)	615 (62,9)	
Si	2.148 (34,2)	1.785 (33,6)	363 (37,1)	

4.2.2 Resultados de las RTG

4.2.2.1 Según AP

En los 5.313 pacientes que acudieron a realizar la RTG, la valoración de la misma por AP fue que un 60,9% de las realizadas en el OD resultaron normales y un 24,6% patológicas. En el OI, un 59,0% fueron normales y un 22,6% patológicas. Globalmente, 1.601 (30,1%) pacientes mostraron resultados patológicos según la lectura de la RTG por AP y en un 17,7% de los pacientes las RTG resultaron no valorables. La Tabla 12 muestra los resultados de la valoración de las RTG por AP según ojo.

Tabla 12. Distribución de los resultados de las RTG realizadas en AP según ojo

	OD	OI
	N=5.313	N=5.313
	n (%)	n (%)
Lectura AP		
Normal	3.237 (60,9)	3.136 (59,0)
Patológica	1.305 (24,6)	1.201 (22,6)
No valorable	771 (14,5)	976 (18,4)

Los resultados determinados como patológicos o no valorables por AP se derivaron a Oftalmología para confirmación[‡] (ver Figura 10).

4.2.2.2 Según Oftalmología.

En la consulta de Oftalmología se revisaron RTG de 3.395 pacientes y se citaron a consulta aquéllos con resultados patológicos (n=764) y no valorables (n=644). En total, 76,2% (582/764) de los pacientes con resultados patológicos y 64,5% (435/644) con resultados no valorables, según RTG leída por Oftalmología, acudieron a la visita concertada (Figura 11). Finalmente, de los 3.395 pacientes revisados, se confirmaron resultados de RD en 808 (23,8%). Entre estos pacientes visitados por Oftalmología, un 5% presentaba EMD; mediante fondo de ojo se determinaron las características de las lesiones de RD, y un 1 % presentaba RDP.

[‡] En 2008 y 2009, todas las RTG se revisaron por Oftalmología para establecer concordancia diagnóstica.

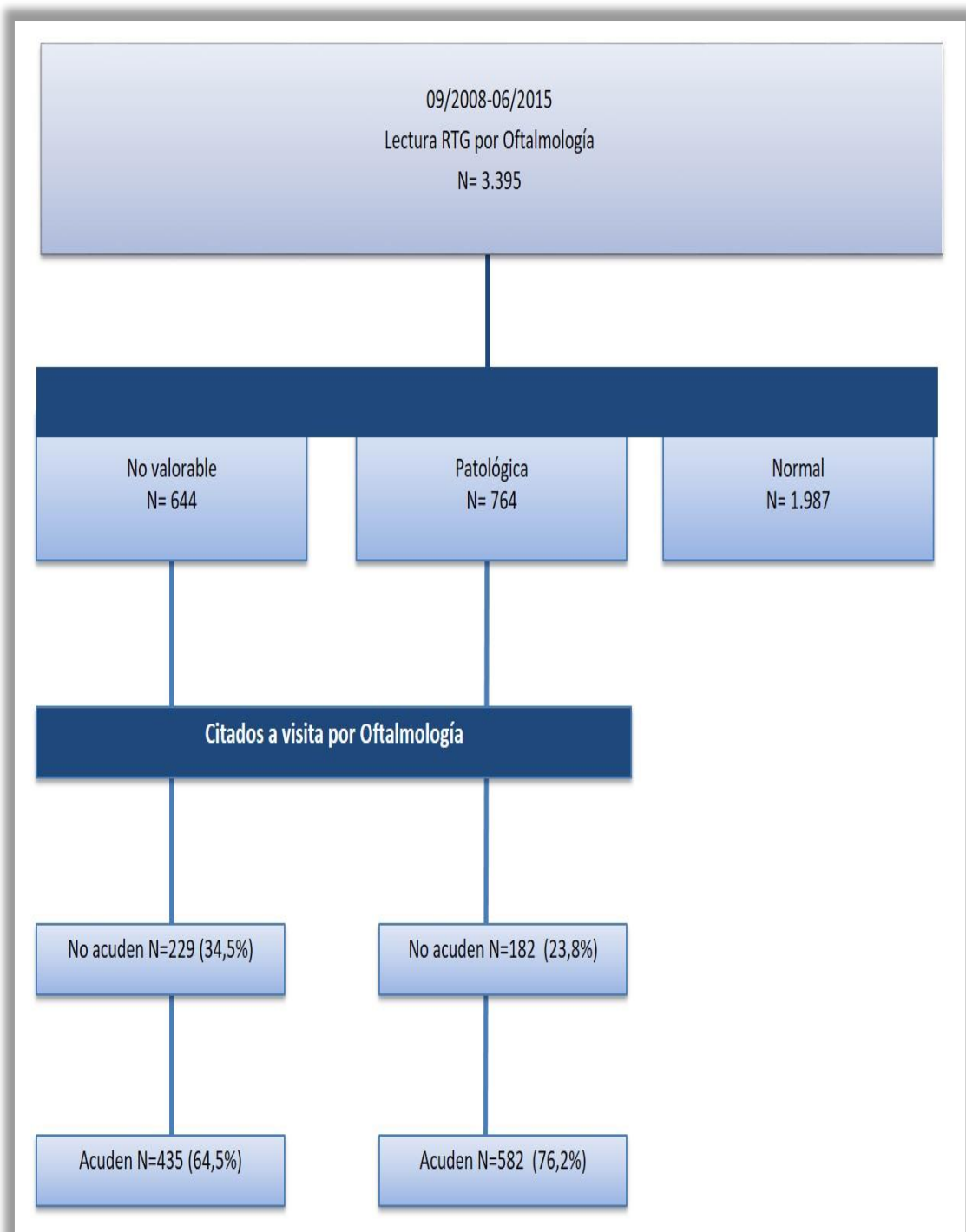


Figura 11: Diagrama de cribado de RD mediante RTG por Oftalmología y distribución de pacientes en esta etapa del proceso.

Tabla 13. Factores asociados a RD en 5.084 pacientes con DM2 valorados por AP y Oftalmología en SSB.

	No RD N=4.276 n (%)	RD N=808 n (%)	p valor
Sexo			
Hombres	2.425 (56,7)	444 (55,0)	0,354
Mujeres	1.851 (43,3)	364 (45,0)	
Edad (años), mediana [RIQ]	69,3 [60,2-77,7]	71,2 [62,2-79,0]	0,001
Tiempo desde diagnóstico de DM2 (años), mediana [RIQ]	4,2 [1,5-9,7]	11,3 [4,5-18,0]	<0,001
Tipo Centro			
Rural	1.733 (40,5)	353 (43,7)	0,094
Urbano	2.543 (59,5)	455 (56,3)	
Tratamiento DM2 (n=5.077)			
Dieta	381 (8,9)	17 (2,1)	<0,001
Dieta + ADO	2.358 (55,2)	216 (26,8)	
Dieta + ADO+ Insulina	244 (5,7)	197 (24,4)	
Dieta + Insulina	1.287 (30,1)	377 (46,7)	
HbA_{1c} (%), mediana [RIQ] (n=4.751)	6,7 [6,1-7,5]	7,7 [6,7-8,8]	<0,001
≤7	2.540 (63,7)	256 (33,4)	<0,001
7-9	1.127 (28,3)	341 (44,4)	
≥ 9	317 (8,0)	170 (22,2)	
HTA (n=5.077)	2.917 (68,3)	590 (73,1)	0,007
Dislipemia (n=5.077)	2.267 (53,1)	401 (49,7)	0,076
Enfermedad cardiovascular (n=5.077)	1.336 (31,3)	339 (42,0)	<0,001

Una vez realizadas las lecturas de las RTG por AP y Oftalmología, así como el fondo de ojo en aquéllos que acudieron a la visita de Oftalmología, la prevalencia de RD fue del 15,9% (808/5.084). La Tabla 13 muestra las diferencias entre los pacientes con RD y los que no presentaban esta patología. Los pacientes con RD eran significativamente más mayores, con una duración más larga de la DM2, con niveles de HbA_{1c} más elevados y bajo tratamientos más intensivos para la DM2. Además, mostraban mayor frecuencia de HTA y antecedente de enfermedad cardiovascular. En cuanto a otros diagnósticos en los 1.003 pacientes visitados por Oftalmología, en un 72% de los casos no había otras patologías oculares, en un 20% había presencia de cataratas, un 2% glaucoma, un 1,5% DMAE y en el resto, se observaron otros diagnósticos como miopía magna, drusas, ptisis, hialitis o alteración corneal entre otras. La Tabla 14 muestra la frecuencia de las distintas patologías observadas según ojo.

Tabla 14. Distribución de otras patologías oculares observadas según ojo.

	N= 1.003**	
	OD n (%)	OI n (%)
Sin otra patología ocular	724 (72,2)	722 (72,0)
Otras patologías		
<i>Cataratas</i>	197 (19,6)	198 (19,7)
<i>Miopía magna</i>	7 (0,7)	7 (0,7)
<i>Drusas</i>	17 (1,7)	18 (1,8)
<i>Glaucoma</i>	18 (1,8)	19 (1,8)
<i>DMAE</i>	16 (1,6)	15 (1,5)
<i>Ptisis</i>	5 (0,5)	1 (0,1)
<i>Trombosis de rama venosa</i>	5 (0,5)	2 (0,2)
<i>Miscelánea*</i>	14 (1,4)	21 (2,1)

*Membrana epirretiniana, opacificación de la cápsula posterior, hialosis asteroide, alteración corneal, desprendimiento de retina intervenido, fibras de mielina, maculopatía, agujero macular.

** Un mismo paciente puede presentar más de un diagnóstico.

4.3 Análisis de incidencia de RD

Un total de 4.276 pacientes con DM2 presentaron resultados normales en la primera RTG y/o visita de Oftalmología; durante el seguimiento de estos pacientes se realizaron 10.387 RTG con una mediana de 3 RTG por paciente (RIQ: 2 - 4) y un seguimiento acumulado de 11.820 p-a con una mediana de seguimiento de 2,8 años (RIQ: 1,2 - 4,3 años). La tasa de incidencia de RD fue de 2,8 x 100 p-a (IC95%: 2,6 - 3,2). La estimación de Kaplan-Meier para la probabilidad de aparición de RD en pacientes con DM2 del SSB se puede observar en la Figura 12.

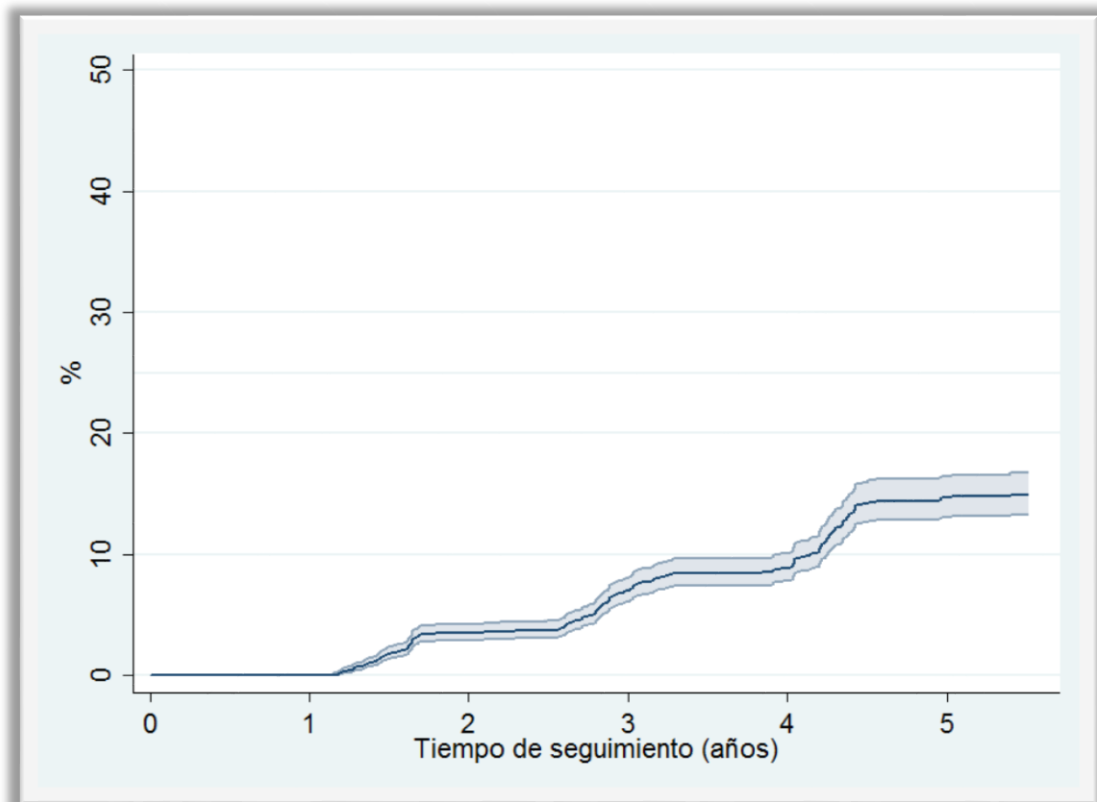


Figura 12: Estimación Kaplan-Meier (IC 95%) para la aparición de RD en 4.276 pacientes con DM2 en el SSB.

Según se observa en la Figura 12, la probabilidad global de desarrollar RD en los 4.276 pacientes a riesgo fue del 16% a los 5 años (IC95%: 14,4-17,8). La Tabla 15 muestra la estimación de la incidencia anual de RD.

Tabla 15: Incidencia anual de RD en 4.276 pacientes con DM2 del SSB.

Tiempo	Pacientes a riesgo	Casos	%	IC 95%
Basal	4.276	0	0	--
Al año	3.251	119	4,0	3,4-4,8
A los 2 años	2.571	84	7,6	6,6-8,6
A los 3 años	1.853	43	9,9	8,8-11,2
A los 4 años	1.550	81	16,0	14,4-17,8
A los 5 años	743	7	17,6	15,7-19,7

Según sexo, la tasa de incidencia de RD fue significativamente mayor en mujeres que en hombres, siendo la probabilidad a los 5 años del 17% y 14%, respectivamente (Log-rank test, p=0,015). La Figura 13 muestra la estimación de Kaplan-Meier para la aparición de RD según sexo.

Tabla 16. Incidencia anual de RD en 4.276 pacientes con DM2 del SSB, según sexo.

Tiempo	Pacientes a riesgo	Casos	%	IC 95%
Hombres				
Basal	2.423	0	0	--
Al año	1.847	55	3,0	2,5-4,2
A los 2 años	1.463	44	6,6	5,4-8,0
A los 3 años	1.038	24	8,9	7,5-10,6
A los 4 años	870	44	14,9	12,8-17,3
A los 5 años	428	5	16,9	14,3-19,8
Mujeres				
Basal	1.850	0	0	--
Al año	1.404	64	5,0	3,9-6,3
A los 2 años	1.108	40	8,8	7,3-10,6
A los 3 años	815	19	11,1	9,4-13,2
A los 4 años	680	37	17,5	15,0-20,3
A los 5 años	315	2	18,5	15,8-21,7

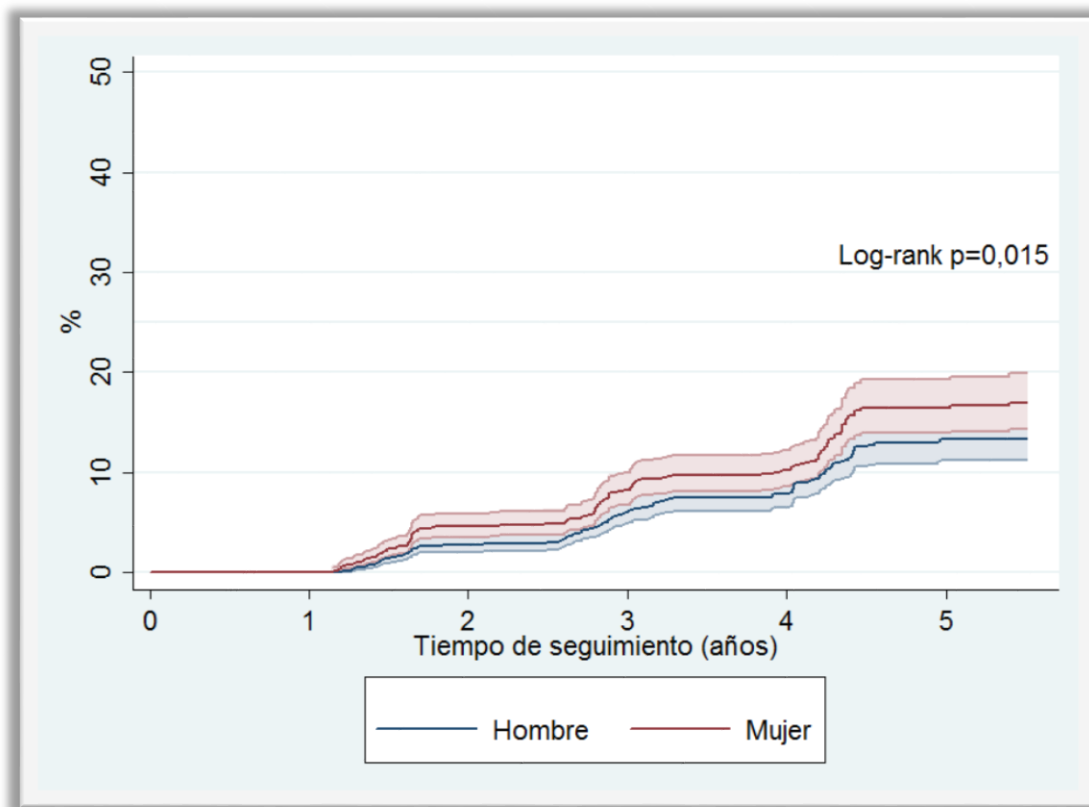


Figura 13: Estimación de Kaplan-Meier (IC 95%) para la probabilidad de aparición de RD en 2.423 hombres y 1.850 mujeres con DM2 en el SSB.

4.4 Análisis de los factores de riesgo de RD

El análisis multivariado mediante regresión de Cox, determinó que los factores de riesgo de RD son el sexo, el tipo de tratamiento para la DM2, la HbA_{1c} y antecedente de enfermedad cardiovascular. En concreto, las mujeres tuvieron 1,5 veces mayor riesgo de desarrollar RD que los hombres (Riesgo relativo (RR) = 1,50; IC 95%: 1,20 - 1,87). Respecto a los pacientes diabéticos tratados únicamente con dieta (categoría de referencia), los que se trataban con ADO e insulina o únicamente insulina tenían 2 y 4 veces mayor probabilidad de aparición de RD (RR = 2,33; IC 95%: 1,17 - 4,64 y RR = 4,20; IC 95%: 1,99 - 8,88), respectivamente. Se observó un efecto dosis-respuesta entre el nivel de HbA_{1c} y el riesgo de RD, teniendo 1,7 y 2,6 mayor riesgo de aparición de RD aquéllos con HbA_{1c} entre 7-9% y $\geq 9\%$ (RR=1,7; IC 95%:1,4-2,2 y RR=2,6; IC 95%:1,8-3,7), respectivamente. Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular tenían 1,3 veces mayor probabilidad de aparición de RD (RR = 1,38; IC 95%: 1,1 - 1,74). La Tabla 17 muestra el análisis univariado y multivariado de los factores de riesgo de RD.

Tabla 17: Análisis multivariado (Cox) para determinar los factores de riesgo de aparición de RD en 4.276 pacientes con DM2 del SSB.

	RR (IC95%)	aRR (IC95%)
Mujeres	1,35 (1,09-1,68)	1,50 (1,20-1,87)
Tiempo desde diagnóstico DM2 <i>(incremento del riesgo cada 5 años)</i>	1,01 (0,99-1,03)	
Centro Rural	0,95 (0,77-1,19)	
Tratamiento DM2		
Solo dieta	1	1
Dieta + ADO	1,84 (0,99-3,40)	1,61 (0,81-3,18)
Dieta + ADO+ Insulina	3,08 (1,67-5,69)	2,33 (1,17-4,64)
Dieta + Insulina	5,90 (3,01-11,6)	4,20 (1,99-8,88)
HbA_{1c} (%)		
≤7	1	1
7-9	1,99 (1,56-2,54)	1,74 (1,36-2,24)
≥ 9	3,34 (2,40-4,64)	2,61 (1,85-3,69)
HTA	1,25 (0,98-1,60)	
Dislipemia	0,97 (0,78-1,20)	
Enfermedad cardiovascular	1,34 (1,07-1,67)	1,38 (1,10-1,74)

5. DISCUSIÓN



La presente Tesis Doctoral describe aspectos epidemiológicos y clínicos de la RD en base al seguimiento de más de 6.000 pacientes con DM2 de una región sanitaria de la provincia de Huesca. Los resultados obtenidos se enmarcan en uno de los primeros programas de cribado de RD realizados en España a partir de 2004 y ponen de manifiesto que la RTG no midriática es una herramienta útil de cribado. Por otro lado, los resultados aquí presentados revelan la incidencia poblacional de RD, raramente descrita en España, además de actualizar los factores de riesgo de aparición de la enfermedad en esta extensa región sanitaria, con casi la mitad de la población viviendo en zonas rurales.

Uno de los objetivos iniciales de esta Tesis Doctoral fue evaluar el nivel de concordancia diagnóstica entre AP y Oftalmología en el cribado de lesiones de RD mediante RTG no midriática. El análisis entre la lectura realizada por AP y la realizada por Oftalmología para la DM2, muestra que la concordancia global es buena, si bien con una amplia variabilidad entre los distintos Centros de Salud. Estas diferencias en el nivel de concordancia diagnóstica pudieran ser debidas a varios motivos, entre los cuales destacaría, el elevado número de médicos de AP que realizaron las lecturas o el tiempo transcurrido entre la realización del curso de capacitación y la lectura real en cada Centro. De hecho, los Centros en los que se observó mayor grado de concordancia fueron los primeros en participar en el estudio. Una variabilidad similar entre Centros se describió en un estudio realizado en Jaén que incluyó 676 RTG, en ese caso midriáticas, valoradas por 22 médicos de AP ¹⁴⁷.

La ventaja de la RTG no midriática radica en la comodidad para el paciente, al que no hay que administrar colirio midriático, que le puede provocar efectos adversos como reacciones de hipersensibilidad, fotofobia, visión borrosa y glaucoma agudo. Como desventaja frente a la RTG midriática obtiene imágenes de menor calidad, debido a que el flash de luz utilizado tiene menor intensidad (10 W versus 300 W) ¹⁵⁰.

Diversos estudios han evaluado la concordancia diagnóstica de RD mediante RTG no midriática entre AP y oftalmólogos. En el estudio de Rosses y col. ¹⁵¹, realizado en Brasil, 3 médicos de AP y 2 oftalmólogos analizaron 366 RTG de 219 pacientes obteniendo índices k moderados (entre 0,37 y 0,57), cifras similares a las obtenidas en la mayoría de Centros incluidos en nuestro estudio. Por otro lado, en un estudio recientemente publicado, realizado en 700 pacientes, se observaron niveles de concordancia bajos/moderados, aunque mejoraban significativamente si, en el análisis, no se tenían en cuenta las imágenes no valorables ¹⁵². En España, además del estudio realizado en

Jaén, Andonegui y col. ¹⁵³, obtuvieron una concordancia diagnóstica muy buena, si bien se trataba de un estudio de valoración en el marco de un programa de formación y con imágenes preseleccionadas. Por otro lado, en un estudio retrospectivo realizado en Galicia, en 194 pacientes con DM y/o HTA sistémica atendidos en AP, obtuvieron un índice $k=0,8$ ¹⁵⁴.

Si bien, en general, la concordancia diagnóstica observada en este estudio fue buena, aunque variable entre Centros, la valoración global de la RTG no midriática como prueba de cribado de RD en AP fue muy buena, en tanto que la sensibilidad fue del 95,5% y el VPN fue del 98,5%. Este VPN indica que la prueba realizada en AP obtiene muy pocos falsos negativos y, por tanto, es válida para uno de los cometidos que se buscaba con la implantación del Programa de Cribado, es decir, identificar a los pacientes con DM2 que presentan lesiones de RD y en consecuencia, reducir el número de derivaciones innecesarias a Oftalmología, pudiendo priorizar la atención oftalmológica a los que más lo necesitan.

El VPP observado en nuestro estudio fue del 47%. De forma similar a otros trabajos publicados, observamos que los médicos de AP tienden a sobreestimar las RTG patológicas. Farley y col. ¹⁵⁵, en un estudio realizado en 1.040 pacientes diabéticos procedentes de seis Centros Sanitarios, obtuvieron un VPP del 62% y resultados similares se observaron en el estudio de Owens y col. en 605 pacientes con DM, si bien en este caso la RTG se realizó con midriasis ¹⁵⁶.

Un VPP bajo indica la baja probabilidad de que un paciente valorado como patológico en AP esté verdaderamente enfermo y de aquí, la necesidad de que en las RTG valoradas como patológicas por AP, se realice una lectura de confirmación por Oftalmología. Esta segunda lectura minimiza el posible exceso de derivaciones de pacientes sanos a consulta de Oftalmología. Además, para paliar, en parte, este problema, se implementó un curso avanzado dirigido a los médicos de AP lectores de RTG, en el que se estudian los casos falsos positivos. Este curso se imparte anualmente y acuden los médicos de AP que realizaron previamente el curso de iniciación y que han participado en la lectura de RTG en su Centro de Salud, durante al menos 1 año. Generalmente estas RTG valoradas como falsos positivos presentan lesiones que pueden parecer de RD, como las drusas, y las hemorragias por otras patologías como DMAE, y trombosis venosas de la retina, así como fondos de ojo con características especiales como la miopía patológica. En otros programas de cribado se ha optado por la certificación anual de los médicos lectores de RTG, realizando un caso práctico en el

que se valoran RTG escogidas por los evaluadores, y exigiendo un 80% de acierto en el diagnóstico para mantener la certificación, y en caso de no conseguirlo, realizar de nuevo el curso de capacitación ¹³⁸.

En cuanto a la sensibilidad y especificidad de la RTG llevada a cabo en AP, este estudio muestra una sensibilidad del 95,5%, similar en los diferentes Centros de Salud participantes, y una especificidad del 73,3%, con una elevada variabilidad, de entre 57% y 93%, en función del Centro. Estos resultados son consistentes con los mostrados en otros trabajos publicados ^{156,157}. De hecho, varios estudios que evalúan la eficacia del cribado de la RD mediante RTG no midriática, sugieren que una sensibilidad del 80% sería aceptable para una prueba de cribado ¹⁵⁸. Varios trabajos han demostrado que el cribado de la RD mediante RTG no midriática y teleoftalmología tiene una sensibilidad, entre 62,5% y 98,2% y una especificidad, entre 76,6% y 98,7% comparable a los exámenes clínicos tradicionales ^{126,135,159,160}.

Antes de poner en marcha cualquier programa de cribado es imprescindible demostrar que sus beneficios superan a los riesgos potenciales. Una prueba de cribado ideal sería aquella en la que todos los enfermos tuvieran un resultado positivo y todos los sanos un resultado negativo, pero ningún sistema de cribado es perfecto. Los parámetros de validez de las pruebas de cribado determinan si los resultados de la medición corresponden al fenómeno real que se mide ¹⁶¹. En todo caso, los resultados de este estudio, al igual que los de otros publicados ^{129,162-165}, sugieren que la RTG no midriática, en pacientes con DM conocida, es un método útil y fiable de cribado de RD. Se trata de una exploración no invasiva que evita la incomodidad visual debido a la midriasis farmacológica y el desplazamiento de los pacientes a las consultas de Oftalmología; además, se puede hacer extensiva a toda la población con DM2. Por último, permite el almacenamiento y el análisis remoto de las imágenes digitales mediante telemedicina, lo que aumenta la disponibilidad para la detección de la RD en pacientes que viven en poblaciones rurales alejadas del hospital de referencia.

Este estudio en pacientes con DM2 establecida, del SSB, muestra que la prevalencia de RD es del 15,9 %; se trata de una prevalencia relativamente baja si la comparamos con la hallada en estudios que han sido de referencia para la RD durante varias décadas, y que la situaban entre un 28,8 y un 37% (WESDR, UKPDS) ^{58,166}.

En una revisión sistemática y metanálisis ³⁷, que abarcó estudios realizados entre 1975 y 2010, se obtiene que la prevalencia global de la RD es del 35% y muestra una

disminución significativa a partir del año 2000. En España, también se ha observado un descenso de la prevalencia en los últimos años ^{39,41,167-171}. En un estudio realizado en Reus, comparando la población atendida en Oftalmología por RD en 1993 y en 2005 en el mismo hospital, se observó una disminución de la prevalencia, siendo del 39,4% en 1993 y del 27,5% en 2005 ¹⁶⁷. En un trabajo realizado en Girona en los años 1994-95 la prevalencia de la RD en DM2 fue de 30,6%, en los mismos años en Granada de 29% y en Extremadura entre 1997 y 2001 de 34,5% ¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. En cambio, en estudios más recientes, la prevalencia varía entre el 7% y el 26% ^{39,41}.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que en el marco de un Programa de Cribado poblacional, como el del SSB, se excluyeron los casos ya diagnosticados de RD. Los estudios que utilizan la RTG como método de cribado han observado prevalencias similares o incluso más bajas que la hallada en nuestro estudio. El trabajo publicado por Rodríguez Poncelas y col. ¹⁷¹, realizado entre 2008 y 2012 en Cataluña, que analizó más de 100.000 RTG de pacientes con DM2, mediante los registros de la historia clínica informatizada, observó una prevalencia del 12,2%. En un estudio realizado en el País Vasco, publicado en 2014, se analizaron las complicaciones relacionadas con la DM en base a los diagnósticos codificados de una base de datos administrativos, obteniendo una prevalencia de RD del 7,2% ³⁹. En otro programa de cribado en Alicante en el año 2012, sobre 2.435 pacientes, la prevalencia fue de 17,9%, aunque se incluían pacientes con DM1 y DM2 ¹⁷².

En todo caso, es necesario señalar que la prevalencia de la enfermedad puede diferir en función de la metodología del estudio, de las características de la población, del periodo de tiempo analizado, de las herramientas diagnósticas, así como de la inclusión o no de las RTG no valorables, entre otros factores. Todo lo anterior puede hacer difícil la comparabilidad entre estudios.

En países desarrollados, se diagnostica a más personas con DM en fases iniciales, que son asintomáticas ³⁸. Además, el mejor control glucémico en los pacientes con DM y un mejor conocimiento y control de los factores de riesgo tratables de la RD hace que la mayoría de las complicaciones microvasculares aparezcan de forma más tardía en el curso de la enfermedad. Por el contrario, en países con bajos recursos, el diagnóstico de la DM se realiza en etapas más avanzadas de la enfermedad, ya que muchos pacientes se diagnostican con la aparición de síntomas o complicaciones de la DM ¹⁰⁸. En el estudio de Ruta y col. ³⁸, se analizan las estimaciones de prevalencia de la RD en 33 países, observando una gran variación, desde un 10% hasta un 61% en DM conocida

y de un 1,5% a un 31% en DM recién diagnosticada. Incluso, considerando solo los datos de prevalencia de los países en desarrollo, las estimaciones de prevalencia varían entre el 12% y el 61%.

En cuanto a las RTG no valorables, en este estudio supusieron un 17,8% del total, cifra similar a la descrita en otros trabajos que utilizan la RTG no midriática. En un metanálisis publicado en 2018 ¹⁷³, el porcentaje de RTG no valorables en los programas de cribado para la RD fue del 17,7%. El porcentaje de RTG no valorables varía entre un 4% en el estudio realizado por Leese y col. ¹⁷⁴ y el 34% en el de Higgs y col. ¹⁷⁵. En los estudios en los que las tasas de imágenes no valorables son menores del 12%, la edad media de los pacientes suele ser menor de 55 años ¹⁵⁰. Se ha demostrado que existe una fuerte correlación entre la edad y las imágenes de baja calidad en el examen de RD, tanto para la RTG no midriática como para la midriática^{150,175,176}. Aunque en otros trabajos el porcentaje de RTG no valorables es menor ¹⁵², las diferencias pueden atribuirse a la utilización de colirios midriáticos que, en algunos protocolos, está estandarizado ¹³⁸, a la cualificación del fotógrafo, que varía mucho según los programas de cribado y el país en el que se realiza, y a la edad de los pacientes. En pacientes mayores de 60 años, la principal causa de RTG no valorable son las cataratas, patología ya de por sí prevalente en la población de esa edad, pero todavía más frecuente y precoz en pacientes con DM. Otras causas de RTG no valorable son, la pupila menor de 3 milímetros debida a la denervación autonómica y cuya incidencia aumenta con los años de evolución de la DM, y la hialitis asteroidea ¹⁵⁰. De todas formas, se deben tomar medidas para reducir el porcentaje de imágenes no valorables y garantizar la calidad del programa de cribado. Estas medidas incluyen el uso de protocolos estandarizados y verificados, la capacitación adecuada de los fotógrafos y la posibilidad de permitir un protocolo definido para la midriasis cuando sea necesario.

Uno de los objetivos más ambiciosos de la presente Tesis Doctoral ha sido analizar la incidencia poblacional de RD entre los 4.276 pacientes con DM2 libres de enfermedad al inicio del estudio. Después de un seguimiento de 4,9 años, observamos que la probabilidad de desarrollar RD es del 17,6% (IC 95%: 15,7 - 19,7) a los 5 años con una tasa de incidencia de 2,8 x 100 p-a (IC 95%: 2,6 - 3,2 x 100 p-a). Se trataría de una incidencia de RD relativamente baja cuando se compara con la descrita en otros estudios poblacionales revisados recientemente en un metanálisis de Sabanayagam C y col., en *The Lancet* ¹⁷⁷.

Cabe destacar que muy pocos estudios españoles se han centrado en analizar la incidencia de RD en pacientes con DM2 establecida. En uno publicado en 2013 ¹⁷⁸, y realizado en la Comunidad de Madrid, en 2.748 pacientes, observaron una incidencia de 2,4 x 100 p-a, con una duración de la DM de 6 años y HbA_{1c} de 6,8%.

A nivel internacional, el WESDR y el UKPDS han proporcionado tradicionalmente las estimaciones de incidencia de RD en la población diabética, situándolas entre el 67% y el 89% a los 10 años ^{46,179}. Actualmente, y debido a los cambios en la clasificación de la DM de la OMS, al mayor control de los factores de riesgo y al mejor cuidado general de la DM, se describen tasas de incidencia más bajas a las de WESDR y UKPDS ¹⁸⁰. En el estudio WESDR que comenzó en 1980, y que cuenta con 25 años de seguimiento, las tasas de incidencia anual durante los primeros 10 años se mantuvieron constantes; sin embargo, en periodos más recientes, se observó una disminución de la incidencia anual y también entre los diabéticos con diagnóstico reciente. Ambos hechos sugieren que, probablemente, un mejor control glucémico en la población haya conducido a una disminución de las complicaciones de la DM que causan deterioro visual y ceguera ¹⁷⁹.

En cuanto a otros estudios internacionales sobre incidencia de RD en pacientes con DM2, uno realizado en Japón ¹⁸¹, publicado en 2010, muestra una tasa de 3,8 x 100 p-a, si bien se trataba de pacientes con mayor tiempo de evolución de la DM2 y peor control metabólico.

Una revisión sistemática y metanálisis llevado a cabo en 2009 ¹⁸², en la que se revisaron 28 estudios, describe una disminución en la incidencia de formas graves de RD (RDP y EMD). Este mismo estudio, muestra también una marcada disminución de la RDNP que representó un 47% del total en el periodo 1975-85 y un 20,5% en el periodo 1986-2008. Otra revisión sistemática más reciente, publicada en 2018 ¹⁷⁷, analiza 14 estudios poblacionales diferenciando entre los realizados antes del 2000 y los realizados después de esta fecha; en estos últimos, la incidencia anual de RD oscila entre 2,2% y 12,7%, y esta amplia variación se relaciona con la duración de la DM y el control metabólico de la enfermedad en aquellos estudios con incidencia anual de RD más elevada.

En todo caso, debemos tener en cuenta que, recientemente, se ha observado un repunte de determinadas complicaciones macrovasculares de la DM atribuible, entre otras causas, al cambio de perfil cardiometabólico de la población diabética ¹⁸³.

Analizar los factores de riesgo para la aparición de RD fue otro de los objetivos de la presente Tesis Doctoral. Cabe destacar que, entre los pacientes con DM2 del SSB a riesgo de desarrollar una RD, los factores de riesgo fueron: el nivel de HbA_{1c}, el tipo de tratamiento de la DM, el sexo, y el antecedente de enfermedad cardiovascular.

Es bien conocido que la HbA_{1c} se utiliza como marcador para la monitorización del control glucémico. Una HbA_{1c} más alta refleja una DM mal controlada, que es una de las principales causas de desarrollo de complicaciones, incluida la RD. Varios estudios han demostrado que el nivel de HbA_{1c} es un factor de riesgo para la RD ^{37,46,184,185}. En nuestro estudio, categorizamos la HbA_{1c}, en tres niveles (≤ 7 , entre 7 y 9, y mayor de 9) y encontramos un efecto dosis-respuesta, es decir, un creciente riesgo de RD cuanto más elevados son los niveles de HbA_{1c}. En un estudio realizado en Los Ángeles, Estados Unidos ¹⁸⁵, observaron un aumento del 22% de la prevalencia de RD por cada incremento del 1% en la HbA_{1c}. En el UKPDS ¹⁸⁶, se observó que un descenso del 10% en los niveles de HbA_{1c}, implicaba menor riesgo de complicaciones microvasculares, reduciendo en un 25% el riesgo de RD. Esto ha sido evidenciado también en otros estudios realizados en Japón ¹⁸⁷, Estados Unidos ¹⁸⁸, y Singapur ¹⁸⁹.

En segundo lugar, el tipo de tratamiento de la DM2, como subrogado de la gravedad de la enfermedad está claramente relacionado con la aparición de RD ^{46,185}. El uso de insulina en el tratamiento de la DM suele indicarse cuando la hiperglucemia no se puede controlar con la dieta, cambios en el estilo de vida (ejercicio) y los ADO. En este sentido, los pacientes con DM2 tratados con insulina son los que presentan una enfermedad más grave o de más difícil control. En el estudio aquí presentado, los pacientes insulinizados tuvieron un riesgo de RD cuatro veces superior al de los diabéticos tratados únicamente con dieta.

Un hallazgo interesante del presente estudio es comprobar que el sexo es un factor de riesgo independiente para la aparición de RD en DM2. En concreto, las mujeres tuvieron un riesgo 1,5 veces mayor (RIQ: 1,2 - 1,9) que los hombres, o lo que es lo mismo, un 50% superior. Hasta donde sabemos, únicamente otro estudio realizado en Japón en 2011 ¹⁹⁰, ha observado diferencias de sexo en el riesgo de RD en pacientes con DM2; en concreto, los autores japoneses describen un riesgo 1,8 veces superior al de los hombres. En algunos estudios, como el realizado en Pekín entre 2001 y 2011, ¹⁹¹, se observa mayor incidencia de RD en mujeres (24,6% versus 15%) o en el realizado en Barbados ¹⁹², (41,8% en mujeres y 35,3% en hombres), aunque en ninguno de los dos casos las diferencias resultaron estadísticamente significativas. En el estudio UKPDS⁴⁶,

no hubo diferencias en la incidencia de RD según el sexo, y en otros como en el realizado en Singapur entre 2007 y 2015, se observó una mayor incidencia en hombres (22,1% versus 13,3%) pero sin significación estadística ¹⁷⁷.

Este mayor riesgo de RD observado en las mujeres diabéticas del SSB podría ser debido a diferentes razones entre las que destacarían el posible retraso diagnóstico de la DM2 en las mujeres, que conllevaría un peor control metabólico de la enfermedad durante más tiempo. Por otro lado, las mujeres con DM2 tienden a tener un peor control glucémico y menor probabilidad de alcanzar los objetivos de la HbA_{1c}, en comparación con los hombres ¹⁹³. Además, existen diferencias en la respuesta al tratamiento con insulina según el sexo y, de hecho, algunos autores se plantean si las pautas de tratamiento con insulina debieran ser diferentes para hombres y mujeres ¹⁹⁴. Otras características biológicas, medioambientales y socioeconómicas pudieran afectar a las diferencias entre hombres y mujeres en la predisposición, desarrollo y presentación clínica de la DM. Además, efectos genéticos y epigenéticos, factores nutricionales y estilo de vida afectarían al desarrollo de las complicaciones de la DM de manera diferente en ambos sexos. Finalmente, las hormonas sexuales tienen impacto en el metabolismo energético, la composición corporal, la función vascular y las respuestas inflamatorias ¹⁹⁵.

En este estudio, el antecedente de enfermedad cardiovascular fue uno de los 4 factores independientes de RD. Con respecto a la relación entre RD y enfermedad cardiovascular, cabe recordar que la RD se asocia con accidente vascular cerebral isquémico en pacientes con DM2, con aterosclerosis subclínica, eventos coronarios y mortalidad ³³. En el WESDR, la RDP se asoció con la mortalidad por accidente cerebrovascular tanto en la DM1 como en la DM2, independientemente de la duración de la enfermedad, el control glucémico y otros factores de riesgo ¹⁹⁶. La presencia de enfermedad microvascular en el ojo, aumenta la probabilidad de desarrollar otros procesos microangiopáticos en el miocardio y el cerebro. Además, la enfermedad microvascular unida a la macrovascular (aterosclerosis y enfermedad oclusiva de grandes vasos), juega un papel importante en estos órganos. En un estudio de 2008 se concluye que sería recomendable realizar un examen de la retina en los pacientes con accidente cerebro-vascular isquémico agudo, debido a que muchas enfermedades de la retina, principalmente la retinopatía hipertensiva y la RD, son factores de riesgo para el ictus isquémico agudo ¹⁹⁷.

En este estudio, a diferencia de otros, la duración de la DM2 y la HTA no aparecen como factores de riesgo de RD ^{46,62}, aunque esta última condición clínica está estrechamente relacionada con la enfermedad cardiovascular. La duración de la DM, es uno de los factores de riesgo no modificable en DM2 ya descrita en el UKPDS ⁴⁶, y en el estudio de Liverpool ¹⁸⁴, o en el metanálisis publicado por Yau y col. en 2012 ³⁷. Esta asociación puede ser explicada por la exposición prolongada a un estado de hiperglucemia que puede aumentar el riesgo de daño vascular, provocando la aparición de complicaciones microvasculares. La duración media de la DM2 en el Programa de Cribado del SSB, que excluye los casos ya conocidos de RD, es baja, de 4,9 años, y por tanto, pudiera ser el motivo por el cual no se ha observado como factor de riesgo independiente. En cuanto a la HTA, hay estudios que la asocian con el desarrollo de RD ^{37,46,184,185}, mientras que otros no han podido demostrar esta asociación ⁶⁷. En nuestro estudio, no se han incluido las cifras de TA sistólica y diastólica, sino que la variable incluye a pacientes diagnosticados de HTA y con tratamiento para la misma.

El análisis de los factores de riesgo de RD en el SSB nos puede ayudar a identificar a las personas con mayor necesidad de intervenciones sanitarias, para evitar la aparición de esta grave complicación. Sería importante tenerlos en cuenta a la hora de visitar a los pacientes, priorizando el seguimiento de los que presentan uno o más factores de riesgo, ya que son los que tienen más riesgo de pérdida de agudeza visual debido a la RD.

Este estudio poblacional desarrollado en una amplia zona rural y urbana de la provincia de Huesca tiene limitaciones que deben ser mencionadas. En primer lugar, existe una elevada variabilidad diagnóstica entre los Centros participantes, debida en parte al elevado número de médicos de AP que realizaron las lecturas de las RTG. De hecho, en el Programa de Cribado se pretendió incluir de forma escalonada a todos los médicos de AP del SSB, comprometiendo así los resultados sobre concordancia. Por otro lado, al tratarse de una zona mayoritariamente rural y alejada de grandes núcleos, la rotación de médicos de AP es habitual y ello limita el éxito de los programas de formación en RTG.

En segundo lugar, el estándar de oro para la interpretación de las imágenes de RD es la imagen de 7 campos estereoscópicos de la retina valorados por un experto, tal y como se describe en el ETDRS ¹⁰⁴. Esta exploración consiste en la realización de 14 fotografías en cada ojo, 2 por cada uno de los 7 campos definidos en el ETDRS (Figura 4). Los campos 1 y 2 coinciden con los explorados en las RTG de este estudio e incluyen

la zona que denominamos el polo posterior y parte de la retina nasal; sin embargo, quedan sin explorar otros 5 campos de la retina en los que pudieran existir lesiones de RD. Hay que tener en cuenta que nuestro estudio se enmarca en un programa de cribado universal a la población diabética y que, debido al elevado número de pacientes y a la escasez de recursos no se contempló la opción de fotografiar 7 campos. En todo caso, la RTG no midriática utilizada en este programa se ha descrito como una herramienta útil para alcanzar los objetivos de cribado universal que se pretendían. De hecho, se han publicado varios estudios en los que se compara una exploración mediante RTG no midriática de 2 campos, una exploración por un oftalmólogo y/o la fotografía estereoscópica de 7 campos estándar observando que el índice κ entre las 3 pruebas fue de 0,63, y la sensibilidad y especificidad del 97,7% y del 84%, respectivamente ¹⁶⁰.

En tercer lugar, el estudio aquí presentado carecía de algunas variables relacionadas con las características socioeconómicas de la población y sus hábitos alimenticios, además de no disponer de otras como índices antropométricos o parámetros de una analítica general que pudieran estar asociados a la aparición de RD. Algunos estudios apuntan que, por ejemplo, el nivel de colesterol total o el IMC se habrían identificado como posibles factores de riesgo de RD ^{37,198}.

Sin embargo, una de las fortalezas de este estudio es haber puesto de manifiesto aspectos poblacionales de la RD en una región sanitaria decidida a implantar un programa de cribado hace más de una década. En ese sentido, disponer de datos sobre la incidencia de RD en la población con DM2 y sobre los factores de riesgo puede resultar determinante para implementar nuevas intervenciones sanitarias que pudieran paliar el impacto de la DM2 en órganos diana como la retina y prevenir la ceguera. Además, el trabajo de campo se ha realizado durante un largo periodo de tiempo y en un elevado número de pacientes, más de 6.000, poniendo de manifiesto que el Programa de Cribado de RD implementado en el SSB ha permitido dar cobertura al 85% de los pacientes con DM2 y en el tiempo recomendado. Otros estudios españoles, en los que la captación de imágenes de RD es oportunista estiman que la cobertura poblacional de los pacientes controlados mediante RTG es del 30% ^{171,199}.

Por otro lado, es interesante señalar que se ha logrado involucrar, en el Programa de Cribado, a la mayor parte de médicos de AP del SSB lo que afecta positivamente al control clínico de los pacientes diagnosticados de DM2 y permite una estrecha comunicación profesional entre AP y atención especializada.

Finalmente, cabe destacar que el Programa de Cribado de la RD en el SSB ha sido reconocido por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad como un Proyecto de Buenas Prácticas en la Estrategia en Diabetes en el Sistema Nacional de Salud en el año 2014 ²⁰⁰.

En resumen, el presente estudio partía de unas cifras de exploración de fondo de ojo en pacientes con DM2 menores del 50% y de una demora en la atención especializada de la región. El Programa de Cribado del SSB tiene una muy buena sensibilidad y un elevado VPN y ha resultado ser una herramienta muy eficaz para mejorar la atención clínica y coordinación en una extensa área. Por otro lado, la puesta en marcha de este programa puede reducir la aparición de formas graves de RD en la población al detectar la enfermedad en fase muy temprana. Además, la implantación del Programa ha permitido el desarrollo de líneas de investigación en el SSB de las que se deriva la presente Tesis Doctoral.

6. CONCLUSIONES

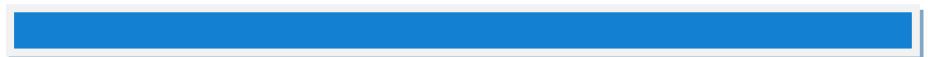


En la presente Tesis Doctoral se han abordado distintos aspectos epidemiológicos y clínicos de la RD en pacientes con DM2 de una región sanitaria que se someten a una RTG no midriática.

Del estudio se derivan las siguientes conclusiones finales:

- Los resultados del Programa de Cribado de RD, desarrollado en el SSB, muestran una buena concordancia diagnóstica entre AP y Oftalmología en la lectura de RTG no midriática.
- La RTG no midriática en DM2 realizada en AP del SSB tiene un excelente VPN lo que reduce el número de derivaciones innecesarias y favorece la atención especializada de los más afectados.
- En uno de cada seis (16%) pacientes con DM2 establecida, el Programa de Cribado del SSB detecta lesiones de RD mediante RTG no midriática.
- La incidencia de RD a los 5 años de la primera RTG es relativamente baja (17,6%; IC95%: 15,7-19,7%) y sugiere la existencia de un buen control metabólico de la DM2 en la población diabética del SSB.
- Sexo femenino, tipo de tratamiento de la DM2, nivel de HbA_{1c} y antecedente de enfermedad cardiovascular son los 4 factores de riesgo independientes para desarrollar RD en el SSB.

7. LÍNEAS DE FUTURO



La principal línea de futuro derivada de esta Tesis Doctoral es difundir sus objetivos y resultados mediante la elaboración de dos manuscritos, uno centrado en el análisis de la concordancia diagnóstica entre AP y Oftalmología y el segundo en relación a la incidencia de RD en la DM2 poblacional y sus factores de riesgo.

Por otro lado, cualquier trabajo de investigación, como el desarrollado en este sector sanitario de la provincia de Huesca, contribuye a despejar alguna de las incógnitas del proyecto aunque se generan nuevas preguntas de investigación y líneas de trabajo. En este sentido, se presentan algunas ideas que pudieran ser de interés atendiendo al trabajo expuesto:

- En línea con otros autores, sería de interés analizar los factores de riesgo específicos de RDP y EMD dado que ambas formas clínicas afectan gravemente a la visión y pueden diferir de los factores descritos para la RD.
- Un hallazgo de la presente Tesis Doctoral puede abrir una interesante línea de investigación. La mayor incidencia de RD en las mujeres hace necesario profundizar en el estudio de factores diferenciales ya sean biológicos, medioambientales, socioeconómicos o terapéuticos de la DM2. En ese sentido, parece necesario analizar aspectos nutricionales, hormonales y ambientales así como cuestiones relacionadas con el tratamiento personalizado de la DM2.
- Por otro lado, algunos resultados derivados de esta Tesis sugieren la idea de analizar la progresión hacia formas graves de RD si se prolongara el seguimiento. Es posible que el seguimiento a 5 años, en promedio, sea insuficiente para establecer la historia de la RD a largo plazo y el mejor momento para iniciar un tratamiento especializado de las lesiones.
- Finalmente, algunos estudios apuntan a que la mortalidad de pacientes con RD es claramente superior a la de la población general, especialmente entre los que desarrollan RDP. Contextualizar la RD entre las múltiples complicaciones macro y microvasculares de la DM2 es un objetivo prioritario para conocer el pronóstico de la enfermedad desde la aparición de las primeras lesiones retinianas.

8. ANEXO



8.1 Índice de Figuras

FIGURA 1: MECANISMOS INDUCIDOS POR LA HIPERGLUCEMIA EN LA RETINA QUE PROVOCAN LA APARICIÓN DE RD Y EMD.	- 14 -
FIGURA 2: ÁREAS SANITARIAS DEL SERVICIO ARAGONÉS DE SALUD.....	- 36 -
FIGURA 3: MAPA DISTRIBUCIÓN DE LAS ZONAS DE SALUD EN EL SSB.....	- 38 -
FIGURA 4: NÚMERO Y LOCALIZACIÓN DE LOS CAMPOS DE RETINA EXPLORADOS MEDIANTE RTG EN EL CRIBADO DE LA RD.	- 47 -
FIGURA 5: IMAGEN DE LOS LISTADOS GENERADOS PARA ACCEDER A LA LECTURA DE LAS RTG	- 50 -
FIGURA 6: TARJETA A LA QUE SE ACCEDE AL SELECCIONAR EL PACIENTE EN EL LISTADO.	- 51 -
FIGURA 7: ESQUEMA DE LECTURA DE LAS RTG EN EL PERIODO DEL ESTUDIO.....	- 52 -
FIGURA 8: DISTRIBUCIÓN DE LAS VISITAS PROGRAMADAS POR AÑO SEGÚN PRIMERA VISITA O SUCESIVAS.....	- 60 -
FIGURA 9: DIAGRAMA DE CRIBADO DE RD MEDIANTE RTG DURANTE EL PERIODO DE PRUEBA Y DISTRIBUCIÓN DE 1845 PACIENTES CON DM2 EN CADA ETAPA DEL PROCESO.....	- 67 -
FIGURA 10: DIAGRAMA DE CRIBADO DE RD MEDIANTE RTG Y DISTRIBUCIÓN DE 6.294 PACIENTES EN CADA ETAPA DEL PROCESO.....	- 72 -
FIGURA 11: DIAGRAMA DE CRIBADO DE RD MEDIANTE RTG POR OFTALMOLOGÍA Y DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES EN ESTA ETAPA DEL PROCESO.	- 75 -
FIGURA 12: ESTIMACIÓN KAPLAN-MEIER (IC 95%) PARA LA APARICIÓN DE RD EN 4.276 PACIENTES CON DM2 EN EL SSB.....	- 79 -
FIGURA 13: ESTIMACIÓN DE KAPLAN-MEIER (IC 95%) PARA LA PROBABILIDAD DE APARICIÓN DE RD EN 2.423 HOMBRES Y 1.850 MUJERES CON DM2 EN EL SSB.....	- 82 -

8.2 Índice de imágenes

IMAGEN 1: FONDO DE OJO CON LESIONES DE RD: MICROANEURISMAS, HEMORRAGIAS, EXUDADOS DUROS Y EXUDADOS ALGODONOSOS.....	- 18 -
IMAGEN 2: RETINÓGRAFO NO MIDRIÁTICO UTILIZADO EN EL PROGRAMA.	- 42 -
IMAGEN 3: SISTEMA DE EMBALAJE DEL RETINÓGRAFO, PARA SU TRANSPORTE A LOS DISTINTOS CENTROS DE SALUD DEL SSB.	- 43 -
IMAGEN 4: SISTEMA DE TRANSPORTE DEL RETINÓGRAFO A LOS DISTINTOS CENTROS DE SALUD DEL SSB.	- 43 -
IMAGEN 5 : RTG DE CAMPO AMPLIO DE UN OI EN LA QUE SE HAN INSERTADO LOS 7 CAMPOS DESCRITOS EN EL ETDRS PARA EL ESTUDIO Y CLASIFICACIÓN DE LA RD	- 48 -
<i>IMAGEN 6: IMAGEN DE RTG DE OD. EN LA IMAGEN A SE PUEDE VER UNA RTG CENTRADA EN MÁCULA Y SE OBSERVAN DRUSAS EN LA ZONA TEMPORAL E INFERIOR. LA IMAGEN B, ES UNA RTG CENTRADA EN PAPILA ÓPTICA Y EN ELLA Y EN LA ZONA NASAL SE PUEDEN OBSERVAR SIGNOS DE RD (MICROANEURISMAS, MICROHEMORRAGIAS Y EXUDADOS ALGODONOSOS).</i>	- 49 -

8.3 Índice de Tablas

TABLA 1: ESCALA CLÍNICA INTERNACIONAL DE GRAVEDAD DE LA RD.....	- 19 -
TABLA 2: ESCALA CLÍNICA INTERNACIONAL DE GRAVEDAD DEL EMD.....	- 20 -
TABLA 3: ZONAS BÁSICAS DE SALUD DEL SSB CON Nº DE HABITANTES (2016).....	- 39 -
TABLA 4: MUNICIPIOS, ENTIDADES LOCALES Y Nº DE MÉDICOS DE AP SEGÚN ZONA BÁSICA DE SALUD (2016).....	- 40 -
TABLA 5: VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO	- 55 -
TABLA 6. CARACTERÍSTICAS DE 1.845 PACIENTES CON DM2 VISITADOS ENTRE SEPTIEMBRE 2008 Y DICIEMBRE 2009.	- 66 -
TABLA 7. CLASIFICACIÓN DE 1.841 PACIENTES SEGÚN RESULTADO DE LA LECTURA DE LA RTG POR AP Y OFTALMOLOGÍA	- 68 -
TABLA 8. DISTRIBUCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS RTG REALIZADAS ENTRE 9/2008 12/2009 SEGÚN OJO Y PROFESIONAL QUE REALIZA LA LECTURA.	- 68 -
TABLA 9. CONCORDANCIA DIAGNÓSTICA EN LA INTERPRETACIÓN DE RTG REALIZADAS POR AP Y OFTALMOLOGÍA EN EL SSB, SEGÚN CENTRO.	- 69 -
TABLA 10. SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP Y VPN DE LAS RTG REALIZADAS ENTRE 9/2008 12/2009 EN AP, SEGÚN CENTRO.....	- 71 -
TABLA 11. CARACTERÍSTICAS DE 6.294 PACIENTES CON DM2 INCLUIDOS EN EL PROGRAMA DE CRIBADO DE RD DEL SECTOR SANITARIO DE BARBASTRO, 2008-2015.....	- 73 -
TABLA 12. DISTRIBUCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS RTG REALIZADAS EN AP SEGÚN OJO.....	- 74 -
TABLA 13. FACTORES ASOCIADOS A RD EN 5.084 PACIENTES CON DM2 VALORADOS POR AP Y OFTALMOLOGÍA EN SSB.	- 76 -
TABLA 14. DISTRIBUCIÓN DE OTRAS PATOLOGÍAS OCULARES OBSERVADAS SEGÚN OJO.....	- 78 -
TABLA 15: INCIDENCIA ANUAL DE RD EN 4.276 PACIENTES CON DM2 DEL SSB.	- 80 -
TABLA 16. INCIDENCIA ANUAL DE RD EN 4.276 PACIENTES CON DM2 DEL SSB, SEGÚN SEXO.	- 81 -
TABLA 17: ANÁLISIS MULTIVARIADO (COX) PARA DETERMINAR LOS FACTORES DE RIESGO DE APARICIÓN DE RD EN 4.276 PACIENTES CON DM2 DEL SSB.	- 83 -

9. BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S13–27.
2. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes*. 2018;42:S10–5.
3. Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Barker LE, Williamson DF. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Popul Health Metr*. 2010;8(1):29.
4. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271–81.
5. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):137–49.
6. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88–93.
7. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137–88.
8. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104(6):787–94.
9. Kerner W, Brückel J. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(07):384–6.
10. Alegría Ezquerro E, Castellano Vázquez JM, Barrero AA. Obesity, metabolic syndrome and diabetes: Cardiovascular implications and therapy. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(7):752–64.

11. Cordero Fort A, Moreno Arribas J, Martín Arnau A, Nasarre Lorite E, Alegría Barrero E, Alegría Ezquerro E. Prevalencia de síndrome metabólico y asociación con la cardiopatía isquémica en pacientes cardiológicos ambulatorios. *Rev Clin Esp.* 2006;206(6):259–65.
12. Reaven GM. Insulin Resistance: The Link Between Obesity and Cardiovascular Disease. *Med. Clin. North Am.* 2011;95(5); 875–92.
13. Mays JA, Jackson KL, Derby TA, Behrens JJ, Goel S, Molitch ME, et al. An evaluation of recurrent diabetic ketoacidosis, fragmentation of care, and mortality across Chicago, Illinois. *Diabetes Care.* 2016;39(10):1671–6.
14. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care.* 2014;37(11):3124–31.
15. Weinstock RS, DuBose SN, Bergenstal RM, Chaytor NS, Peterson C, Olson BA, et al. Risk factors associated with severe hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(4):603–10.
16. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care.* 1992;15(7):815–9.
17. Gregg EW, Li Y, Wang J, Rios Burrows N, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1514–23.
18. Franch Nadal J, Artola Menéndez S, Diez Espino J, Mata Cases M. Evolución de los indicadores de calidad asistencial al diabético tipo 2 en atención primaria (1996–2007). Programa de mejora continua de calidad de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud. *Med Clin (Barc).* 2010;135(13):600–7.
19. Min TZ, Stephens MW, Kumar P, Chudleigh RA. Renal complications of diabetes. *Br.Med. Bull* 2012;104(1):113-27
20. Turner R, Holman RR, Stratton IM, Cull CA, Frighi V, Manley SE, et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Bmj.* 1998;217:703–13.

21. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861–9.
22. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012;11(6): 521–34.
23. Barrett AM, Lucero MA, Le T, Robinson RL, Dworkin RH, Chappell AS. Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A review. *Pain Med.* 2007;8(2 Suppl) :S50–62.
24. Bril V, England JD, Franklin GM, Backonja M, Cohen JA, del Toro DR, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy-report of the American association of Neuromuscular and electrodiagnostic medicine, the American academy of Neurology, and the American Academy of physical medicine & Rehabilitation. *PM R* 2011;3(4):345-52.
25. Markakis K, Bowling FL, Boulton AJM. The diabetic foot in 2015: An overview. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32:169–78.
26. American Diabetes Association AD. Lifestyle management: Standards of medical care in Diabetes 2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S38–50.
27. Hao LJ, Chang YY, Cheng HF, Shi M Der, Pan CH, Wu MJ, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2018. *J Intern Med Taiwan.* 2018;29(2):92–106.
28. Chamberlain JJ, Kalyani RR, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Skolnik N, et al. Treatment of Type 1 Diabetes: Synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med.* 2017;167(7):493.
29. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. *Phys Ther.* 2008;88(11):1254–64.
30. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the

- Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461–98.
31. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412–8.
 32. Simó R, Hernández C. Neurodegeneration in the diabetic eye: New insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(1):23–33.
 33. Pearce I, Simó R, Lövestam-Adrian M, Wong DT, Evans M. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: Implications for care. A systematic review. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(3): 467–78.
 34. Romero-Aroca P. Importance of telemedicine in diabetes care: Relationships between family physicians and ophthalmologists. *World J Diabetes*. 2015;6(8):1005.
 35. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, et al. The Prevalence of Diabetic Retinopathy among Adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):552–63.
 36. Wong TY, Cheung N, Tay WT, Wang JJ, Aung T, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1869–75.
 37. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556–64.
 38. Ruta LA, Magliano DJ, LeMesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med*. 2013;30(4):387–98.
 39. Alonso-Morán E, Orueta JF, Esteban JIF, Axpe JMA, González MLM, Polanco NT, et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC Public Health*. 2014;14(1):1059.
 40. López MI, Díez A, Velilla S, Rueda A, Alvarez A, Pastor JC. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic Epidemiol*.

- 2003;9(3):205–14.
41. Pedro R-A, Ramon S-A, Marc B-B, Juan F-B, Isabel M-M. Prevalence and Relationship Between Diabetic Retinopathy and Nephropathy, and its Risk Factors in the North-East of Spain, a Population-Based Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2010;17(4):251–65.
 42. López M, Cos FX, Álvarez-Guisasola F, Fuster E. Prevalence of diabetic retinopathy and its relationship with glomerular filtration rate and other risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain. DM2 HOPE study. *J Clin Transl Endocrinol.* 2017;9:61–5.
 43. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. 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(14):977–86.
 44. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology.* 1995;102(4):647–61.
 45. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group Lachin JM Genuth S Cleary P Davis MD, Nathan DM. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000;342(6):381–9.
 46. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia.* 2001;44(2):156–63.
 47. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837–53.
 48. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: A systematic review. *JAMA.* 2007;298(8):902–16.
 49. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications

- trial. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(7):874–86.
50. Zhong Q, Kowluru RA. Role of histone acetylation in the development of diabetic retinopathy and the metabolic memory phenomenon. *J Cell Biochem*. 2010;110(6):1306–13.
 51. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabet Med*. 1997;14(11):919–28.
 52. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):431–7.
 53. Atchison E, Barkmeier A. The Role of Systemic Risk Factors in Diabetic Retinopathy. *Curr Ophthalmol Rep*. 2016;4(2):84–9.
 54. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140–9.
 55. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive Diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015;64(2):631–42.
 56. Klein R, Klein BEK, 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;105(10):1801–15.
 57. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis is Less than 30 Years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):520–6.

58. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis is 30 or More Years. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(4):527–32.
59. Roman SH, Harris MI. Management of diabetes mellitus from a public health perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26(3):443–74.
60. Barricks M. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(6):702.
61. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med.* 1989;149(11):2427–32.
62. Do D V, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;1:CD006127.
63. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) report 22. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(9):1079–84.
64. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JAE, Schaumberg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004;53(11):2883–92.
65. Klein BEK, Myers CE, Howard KP, Klein R. Serum lipids and proliferative diabetic retinopathy and macular edema in persons with long-term type 1 diabetes mellitus: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(5):503–10.
66. Keech A, Mitchell P, Summanen P, O'Day J, Davis T, Moffitt M, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9600):1687–97.
67. ACCORD Study Group E, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, et al. Effects of Medical Therapies on Retinopathy

- Progression in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(3):233–44.
68. Simo R, Hernandez C. Prevention and Treatment of Diabetic Retinopathy: Evidence from Large, Randomized Trials. The Emerging Role of Fenofibrate. *Rev Recent Clin Trials.* 2012;7(1):71–80.
 69. Sharma N, Ooi J-L, Ong J, Newman D. The use of fenofibrate in the management of patients with diabetic retinopathy: an evidence-based review. *Aust Fam Physician.* 2015;44(6):367–70.
 70. Simo R, Roy S, Behar-Cohen F, Keech A, Mitchell P, Wong T. Fenofibrate: A New Treatment for Diabetic Retinopathy. Molecular Mechanisms and Future Perspectives. *Curr Med Chem.* 2013;20(26):3258–66.
 71. Ioannidou E, Tseriotis V-S, Tziomalos K. Role of lipid-lowering agents in the management of diabetic retinopathy. *World J Diabetes.* 2017;8(1):1–6.
 72. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Metabolic Syndrome with Obesity: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg.* 2008;207(6):928–34.
 73. Cekić S, Cvetković T, Jovanović I, Jovanović P, Pešić M, Stanković Babić G, et al. C-reactive protein and chitinase 3-like protein 1 as biomarkers of spatial redistribution of retinal blood vessels on digital retinal photography in patients with diabetic retinopathy. *Bosn J Basic Med Sci.* 2015;14(3):177–84.
 74. Klein R. Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Intern Med.* 1997;157(6):650–6.
 75. Lim LS, Shyong Tai E, Mitchell P, Wang JJ, Tay WT, Lamoureux E, et al. C-reactive protein, body mass index, and diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(9):4458–63.
 76. Porta M, Sjoelie AK, Chaturvedi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, et al. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia.* 2001;44(12):2203–9.
 77. Dirani M, Xie J, Fenwick E, Benarous R, Rees G, Wong TY, et al. Are Obesity and

- Anthropometry Risk Factors for Diabetic Retinopathy?: The Diabetes Management Project. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2011;52(7):4416.
78. Park YH, Shin JA, Han JH, Park YM, Yim HW. The association between chronic kidney disease and diabetic retinopathy: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125338.
79. Rodríguez-Poncelas A, Mundet-Tudurí X, Miravet-Jiménez S, Casellas A, Barrot-De la Puente JF, Franch-Nadal J, et al. Chronic Kidney Disease and Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149448.
80. Zhang H, Wang J, Ying GS, Shen L, Zhang Z. Diabetic retinopathy and renal function in Chinese type 2 diabetic patients. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(7):1375–81.
81. Trick GL, Berkowitz BA. Retinal oxygenation response and retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24(2): 259–74.
82. Kevil CG, Oshima T, Alexander B, Coe LL, Alexander JS. H₂O₂-mediated permeability: role of MAPK and occludin. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000;279(1):C21–30.
83. Sorrentino FS, Matteini S, Bonifazzi C, Sebastiani A, Parmeggiani F. Diabetic retinopathy and endothelin system: microangiopathy versus endothelial dysfunction. *Eye*. 2018;32(7):1157–63.
84. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PHB, Jeong W, Demirkaya N, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci*. 2016;113(19):E2655–64.
85. Fu D, Yu JY, Yang S, Wu M, Hammad SM, Connell AR, et al. Survival or death: a dual role for autophagy in stress-induced pericyte loss in diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2016;59(10):2251–61.
86. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615–25.
87. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*. 2018;63:20–68.

88. Denis U, Lecomte M, Paget C, Ruggiero D, Wiernsperger N, Lagarde M. Advanced glycation end-products induce apoptosis of bovine retinal pericytes in culture: Involvement of diacylglycerol/ceramide production and oxidative stress induction. *Free Radic Biol Med.* 2002;33(2):236–47.
89. Yamagishi SI, Hsu CC, Taniguchi M, Harada S ichi, Yamamoto Y, Ohsawa KS, et al. Receptor-mediated toxicity to pericytes of advanced glycosylation end products: A possible mechanism of pericyte loss in diabetic microangiopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;213(2):681–7.
90. Lin T, Walker GB, Kurji K, Fang E, Law G, Prasad SS, et al. Parainflammation associated with advanced glycation endproduct stimulation of RPE in vitro: Implications for age-related degenerative diseases of the eye. *Cytokine.* 2013;62(3):369–81.
91. Zong H, Ward M, Madden A, Yong PH, Limb GA, Curtis TM, et al. Hyperglycaemia-induced pro-inflammatory responses by retinal Müller glia are regulated by the receptor for advanced glycation end-products (RAGE). *Diabetologia.* 2010;53(12):2656–66.
92. Aiello LP. The potential role of PKC β in diabetic retinopathy and macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2002;47(SUPPL. 2):S263–9.
93. Geraldès P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ Res.* 2010;106(8): 1319–31.
94. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:317–25.
95. Giese MJ, Speth RC. The ocular renin-angiotensin system: A therapeutic target for the treatment of ocular disease. Vol. 142, *Pharmacol Ther.* 2014;142(1):11–32.
96. Steckelings UM, Rompe F, Kaschina E, Unger T. The evolving story of the RAAS in hypertension, diabetes and CV disease - Moving from macrovascular to microvascular targets. Vol. 23, *Fundam Clin Pharmacol.* 2009;23(6):693–703.
97. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A

- novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332(6163):411–5.
98. Furchgott RF, Zawadzki J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373–6.
99. Kalani M. The importance of endothelin-I for microvascular dysfunction in diabetes. Vol. 4, *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(5):1061–8.
100. Donatelli M, Colletti I, Bucalo ML, Russo V, Verga S. Plasma endothelin levels in NIDDM patients with macroangiopathy. *Diabetes Res*. 1994;25(4):159–64.
101. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(12):1538–44.
102. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta isoform selective inhibitor. *Diabetes*. 1997;46(9):1473–80.
103. Chew EY, Ferris III FL. Non Proliferative Diabetic Retinopathy. En: Ryan SJ, Schachat AP. *Retina*. Vol. 2. 3ª Ed. St. Louis Missouri: Mosby; 2001. p. 1295-1308.
104. Group ETDRS. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):786–806.
105. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677–82.
106. Rodrigues GB, Abe RY, Zangalli C, Sodre SL, Donini FA, Costa DC, et al. Neovascular glaucoma: A review. *Int J Retina Vitreous*. 2016;14(2): 26.
107. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines.[Internet] Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA:

- American Academy of Ophthalmology; 2017.[citado 2 abril 2019] Disponible en: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2017>.
108. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on diabetic eye care: The International Council of Ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1608–22.
 109. Corcóstegui B, Durán S, González-Albarrán MO, Hernández C, Ruiz-Moreno JM, Salvador J, et al. Update on Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy: A Consensus Guideline of the Working Group of Ocular Health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society). *J Ophthalmol*. 2017;2017:1–10.
 110. Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, De Caterina R. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul Pharmacol*. 2017;90: 1–7.
 111. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–89.
 112. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenæs. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: The Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6471):811–5.
 113. Nelson ML, Tennant MTS, Sivalingam A, Regillo CD, Belmont JB, Martidis A. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina*. 2003;23(5):686–91.
 114. Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(6):636–43.
 115. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314(20):2137–46.

116. Dervenis N, Mikropoulou AM, Tranos P, Dervenis P. Ranibizumab in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Review of the Current Status, Unmet Needs, and Emerging Challenges. *Adv Ther.* 2017;34(6):1270–82.
117. Bressler SB, Liu D, Glassman AR, Blodi BA, Castellarin AA, Jampol LM, et al. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(6):558–68.
118. Barham R, El Rami H, Sun JK, Silva PS. Evidence-Based Treatment of Diabetic Macular Edema. *Semin Ophthalmol.* 2017;32(1):56–66.
119. Berrocal MH, Acaba LA, Acaba A. Surgery for Diabetic Eye Complications. *Curr Diab Rep.* 2016;16(10):9.
120. Sharma T, Fong A, Lai TY, Lee V, Das S, Lam D. Surgical treatment for diabetic vitreoretinal diseases: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016;44(4):340–54.
121. Sim DA, Mitry D, Alexander P, Mapani A, Goverdhan S, Aslam T, et al. The Evolution of Teleophthalmology Programs in the United Kingdom: Beyond Diabetic Retinopathy Screening. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10(2):308–17.
122. Telemedicine American Association. Telemedicine nomenclature [Internet]. 2018 [citado 15 enero 2019]. Página web; [aprox, 42 pantallas]. Disponible en: <http://thesource.americantelemed.org/resources/telemedicine-glossary>.
123. Labiris G, Panagiotopoulou E-K, Kozobolis VP. A systematic review of teleophthalmological studies in Europe. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(2):314–25.
124. Sood S, Mbarika V, Jugoo S, Dookhy R, Doarn CR, Prakash N, et al. What Is Telemedicine? A Collection of 104 Peer-Reviewed Perspectives and Theoretical Underpinnings. *Telemed e-Health.* 2007;13(5):573–90.
125. Fierson WM, Capone A. Telemedicine for Evaluation of Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics.* 2015;135(1):e238–54.
126. Surendran TS, Raman R. Teleophthalmology in Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(2):262–6.
127. Strouthidis NG, Chandrasekharan G, Diamond JP, Murdoch IE. Teleglaucoma:

- ready to go? *Br J Ophthalmol.* 2014;98(12):1605–11.
128. Newton MJ. The promise of telemedicine. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(5):559–67.
 129. Ayatollahi H, Nourani A, Khodaveisi T, Aghaei H, Mohammadpour M. Teleophthalmology in Practice: Lessons Learned from a Pilot Project. *Open Med Inform J.* 2017;11(1):20–8.
 130. Sreelatha OK, Ramesh SVS. Teleophthalmology: Improving patient outcomes? *Clin Ophthalmol.* 2016;10:285–95.
 131. Liu Y, Swearingen R. Diabetic Eye Screening: Knowledge and Perspectives from Providers and Patients. *Curr Diab Rep.* 2017;17(10):94.
 132. Heng LZ, Comyn O, Peto T, Tadros C, Ng E, Sivaprasad S, et al. Diabetic retinopathy: Pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med.* 2013;30(6):640–50.
 133. Sharp PF, Olson J, Strachan F, Hipwell J, Ludbrook A, O'Donnell M, et al. The value of digital imaging in diabetic retinopathy. *Health Technol Assess.* 2003;7(30):1–119.
 134. Saldanha IJ, Lindsley K, Do D V, Chuck RS, Meyerle C, Jones LS, et al. Comparison of clinical trial and systematic review outcomes for the 4 most prevalent eye diseases. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(9):933–40.
 135. Salongcay RP, Silva PS. The Role of Teleophthalmology in the Management of Diabetic Retinopathy. *Asia-Pacific J Ophthalmol.* 2018;7(1):17–21.
 136. Graham-Rowe E, Lorencatto F, Lawrenson JG, Burr JM, Grimshaw JM, Ivers NM, et al. Barriers to and enablers of diabetic retinopathy screening attendance: a systematic review of published and grey literature. *Diabet Med.* 2018;35(10):1308–19.
 137. Rodríguez García LC, Gómez de Cádiz Villarreal A, Pérez Rivas J, Muñoz González JJ, García Álvarez G, Alonso Salazar MT. Implantación del cribado de retinopatía diabética mediante retinografía digital en atención primaria. *Aten Primaria.* 2013;45(3):149–56.
 138. Scanlon PH. The English National Screening Programme for diabetic retinopathy

- 2003–2016. *Acta Diabetol.* 2017;54(6):515–25.
139. Schulze-Döbold C, Erginay A, Robert N, Chabouis A, Massin P. Ophdiat®: Five-year experience of a telemedical screening programme for diabetic retinopathy in Paris and the surrounding area. *Diabetes Metab.* 2012;38(5):450–7.
 140. Ng MC, Nathoo N, Rudnisky CJ, Tennant MTS. Improving access to eye care: Teleophthalmology in Alberta, Canada. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(2):289–96.
 141. Cavallerano AA, Cavallerano JD, Katalinic P, Tolson AM, Aiello LP, Aiello LM, et al. Use of Joslin Vision Network digital-video nonmydriatic retinal imaging to assess diabetic retinopathy in a clinical program. *Retina.* 2003;23(2):215–23.
 142. Conlin PR, Fisch BM, Cavallerano AA, Cavallerano JD, Bursell S-E, Aiello LM. Nonmydriatic teleretinal imaging improves adherence to annual eye examinations in patients with diabetes. *J Rehabil Res Dev.* 2006;43(6):733.
 143. Tozer K, Woodward MA, Newman-Casey PA. Telemedicine and Diabetic Retinopathy: Review of Published Screening Programs. *J Endocrinol Diabetes.* 2015;2(4):01–10.
 144. Perrier M, Boucher MC, Angioi K, Gresset JA, Olivier S. Comparison of two, three and four 45 degrees image fields obtained with the Topcon CRW6 nonmydriatic camera for screening for diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol.* 2003;38(7):569–74.
 145. Chin EK, Ventura B V, See K-Y, Seibles J, Park SS. Nonmydriatic Fundus Photography for Teleophthalmology Diabetic Retinopathy Screening in Rural and Urban Clinics. *Telemed e-Health.* 2013;20(2):102–8.
 146. Boucher MC, Nguyen QT, Angioi K. Mass community screening for diabetic retinopathy using a nonmydriatic camera with telemedicine. *Can J Ophthalmol.* 2005;40(6):734–42.
 147. Vargas-Sánchez Carmen, Maldonado-Valenzuela Juan José, Pérez-Durillo Francisco Tomás, González-Calvo José, Pérez-Milena Alejandro. Cribado de retinopatía diabética mediante retinografía midriática en atención primaria. *Salud Pública Méx.* 2011; 53(3):212-219.

148. Coll Clavero J, Zazo Romojaro M. Telemedicina: Proyecto Health Optimum. Validación de un prototipo [Internet]. 2008 [citado 28 Feb 2019] [Disponible en: [http://bases.cortesaragon.es/bases/ndocumenVIII.nsf/e86600a24e054a61c12576d2002e551c/23e681b7428ed10ec1257ef800353b0e/\\$FILE/telemedicina.pdf](http://bases.cortesaragon.es/bases/ndocumenVIII.nsf/e86600a24e054a61c12576d2002e551c/23e681b7428ed10ec1257ef800353b0e/$FILE/telemedicina.pdf)
149. Scanlon PH. Screening Intervals for Diabetic Retinopathy and Implications for Care. *Curr Diab Rep.* 2017;17(10):96.
150. Scanlon PH, Foy C, Malhotra R, Aldington SJ. The influence of age, duration of diabetes, cataract, and pupil size on image quality in digital photographic retinal screening. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2448–53.
151. Rosses APO, Ben ÂJ, de Souza CF, Skortika A, de Araújo AL, de Carvalho G, et al. Diagnostic performance of retinal digital photography for diabetic retinopathy screening in primary care. *Fam Pract.* 2017;34(5):546–51.
152. Piyasena MMPN, Yip JLY, MacLeod D, Kim M, Gudlavalleti VSM. Diagnostic test accuracy of diabetic retinopathy screening by physician graders using a hand-held non-mydratic retinal camera at a tertiary level medical clinic. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):89.
153. Andonegui J, Zurutuza A, De Arcelus MP, Serrano L, Eguzkiza A, Auzmendi M, et al. Diabetic retinopathy screening with non-mydratic retinography by general practitioners: 2-Year results. *Prim Care Diabetes.* 2012;6(3):201–5.
154. Castro AF, Silva-Turnes JC, Gonzalez F. Evaluation of Retinal Digital Images by a General Practitioner. *Telemed e-Health.* 2007;13(3):287–92.
155. Farley TF, Mandava N, Prall FR, Carsky C. Accuracy of primary care clinicians in screening for diabetic retinopathy using single-image retinal photography. *Ann Fam Med.* 2008;6(5):428–34.
156. Owens DR, Gibbins RL, Lewis PA, Wall S, Allen JC, Morton R. Screening for diabetic retinopathy by general practitioners: ophthalmoscopy or retinal photography as 35 mm colour transparencies? *Diabet Med.* 1998;15(2):170–5.
157. Ruamviboonsuk P, Wongcumchang N, Surawongsin P, Panyawatananukul E, Tiensuwan M. Screening for diabetic retinopathy in rural area using single-field, digital fundus images. *J Med Assoc Thai.* 2005;88(2):176–80.

158. Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O’Keeffe C, Khunti K, Baker R, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy - A systematic review. *Diabet Med.* 2000;17(7):495–506.
159. Shi L, Wu H, Dong J, Jiang K, Lu X, Shi J, et al. Telemedicine for detecting diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2015 Jun;99(6)823-31.
160. Boucher MC, Gresset JA, Angioi K, Olivier S. Effectiveness and safety of screening for diabetic retinopathy with two nonmydriatic digital images compared with the seven standard stereoscopic photographic fields. *Can J Ophthalmol.* 2003;38(7):557–68.
161. García Aguado J. Cribar o no cribar: ¿esa es la cuestión? En: AEPap (ed.) *Curso Actualización Pediatría 2017*: 211–21.
162. Cunha LP, Figueiredo EA, Araújo HP, Costa-Cunha LVF, Costa CF, Neto J de MC, et al. Non-Mydriatic Fundus Retinography in Screening for Diabetic Retinopathy: Agreement Between Family Physicians, General Ophthalmologists, and a Retinal Specialist. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:251.
163. Crossland L, Askew D, Ware R, Cranstoun P, Mitchell P, Bryett A, et al. Diabetic Retinopathy Screening and Monitoring of Early Stage Disease in Australian General Practice: Tackling Preventable Blindness within a Chronic Care Model. *J Diabetes Res.* 2016; vol. 2016.
164. Daskivich LP, Vasquez C, Martinez C, Tseng C-H, Mangione CM. Implementation and Evaluation of a Large-Scale Teleretinal Diabetic Retinopathy Screening Program in the Los Angeles County Department of Health Services. *JAMA Intern Med.* 2017;177(5):642.
165. Jani PD, Forbes L, Choudhury A, Preisser JS, Viera AJ, Garg S. Evaluation of diabetic retinal screening and factors for ophthalmology referral in a telemedicine network. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(7):706–14.
166. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, et al. United kingdom prospective diabetes study, 30: Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(3):297–303.

167. Romero-Aroca P, De La Riva-Fernandez S, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N. Changes observed in diabetic retinopathy: Eight-year follow-up of a Spanish population. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(10):1366–71.
168. Teruel Maicas C, Fernández-Real JM, Ricart W, Valent Ferrer R, Vallés Prats M. [Prevalence of diabetic retinopathy in the region of Girona. Study of related factors]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80(2):85–91.
169. Santos Bueso E, Fernández-Vigo J, Fernández Pérez C, Macarro Merino A, Fernández Perianes J. Prevalencia de la retinopatía diabética en la Comunidad Autónoma de Extremadura (Proyecto Extremadura para prevención de la ceguera). *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80(3):187–93.
170. Esteban M, Rodríguez F, Jiménez J, Bueno A. . Prevalencia de retinopatía en diabéticos de más de 10 años de evolución en la zona norte de Granada. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1999;3(3):1–7.
171. Rodriguez-Poncelas A, Miravet-Jiménez S, Casellas A, Barrot-De JF, Puente L, Franch-Nadal J, 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(12):1628–33.
172. Martínez Rubio M, Moya Moya M, Bellot Bernabé A, Belmonte Martínez J. Cribado de la retinopatía diabética y teleoftalmología. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2012;87(12):392–5.
173. Piyasena MMPN, Murthy GVS, Yip JLY, Gilbert C, Peto T, Gordon I, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of detection of any level of diabetic retinopathy using digital retinal imaging. *Syst Rev*. 2018;7(1):182.
174. Leese GP, Ahmed S, Newton RW, Jung RT, Ellingford A, Baines P, et al. Use of mobile screening unit for diabetic retinopathy in rural and urban areas. *BMJ*. 2009;306(6871):187–9.
175. Higgs ER, Harney BA, Kelleher A, Reckless JPD. Detection of Diabetic Retinopathy in the Community Using a Non-mydriatic Camera. *Diabet Med*. 1991;8(6):551–5.
176. Buxton MJ, Sculpher MJ, Ferguson BA, Humphreys JE, Altman JF, Spiegelhalter

- DJ, et al. Screening for treatable diabetic retinopathy: a comparison of different methods. *Diabet Med.* 1991;8(4):371–7.
177. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, Lee R, Wang YX, Tan G, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(2):140-149.
178. Salinero-Fort MÁ, San Andrés-Rebollo FJ, de Burgos-Lunar C, Arrieta-Blanco FJ, Gómez-Campelo P, MADIABETES Group. Four-year incidence of diabetic retinopathy in a Spanish cohort: the MADIABETES study. *PLoS One.* 2013;8(10):e76417.
179. Varma R. From A Population to Patients: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology.* 2008;115(11):1857–8.
180. Romero-Aroca, P, Fernandez-Alart J, Baget-Bernaldiz M, Mendez- Marin I SS. Epidemiología De La Retinopatía Diabética En Pacientes Tipo II . Cambios Observados En Una Población entre los años 1993 y 2005, tras los Nuevos Criterios Diagnósticos Y Un Mayor control de los pacientes. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007;82(4):209–18.
181. Kawasaki R, Tanaka S, Yamamoto T, Sone H, Ohashi Y, Akanuma Y, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes: 8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia.* 2011;54(9):2288–94.
182. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M, Flynn H, Hernandez-Medina M, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32(12):2307–13.
183. Gregg EW, Hora I, Benoit SR. Resurgence in Diabetes-Related Complications. *JAMA* 2019;321(19):1867–8.
184. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: A cohort study. *Lancet.* 2003;361(9353):195–200.
185. Varma R, Macias GL, Torres M, Klein R, Peña FY, Azen SP. Biologic Risk Factors Associated with Diabetic Retinopathy. The Los Angeles Latino Eye Study.

- Ophthalmology. 2007;114(7):1332–40.
186. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405–12.
 187. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000;23(Suppl 2):B21-9.
 188. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Demets DL. Glycosylated Hemoglobin Predicts the Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy. *JAMA* 1988;260(19):2864–71.
 189. 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; doi: bjophthalmol-2018-313282.
 190. Kajiwara A, Miyagawa H, Saruwatari J, Kita A, Sakata M, Kawata Y, et al. Gender differences in the incidence and progression of diabetic retinopathy among Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A clinic-based retrospective longitudinal study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):e7.
 191. Xu J, Xu L, Wang YX, You QS, Jonas JB, Wei W Bin. Ten-year cumulative incidence of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2001/2011. *PLoS One*. 2014;9(10):e111320.
 192. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Nemesure B, Schachat AP, Hyman L, et al. Nine-Year Incidence of Diabetic Retinopathy in the Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(2):250.
 193. Nilsson PM, Theobald H, Journath G, Fritz T. Gender differences in risk factor control and treatment profile in diabetes: A study in 229 Swedish primary health care centres. *Scand J Prim Health Care*. 2004;22(1):27–31.
 194. Arnetz L, Ekberg NR, Alvarsson M. Sex differences in type 2 diabetes: Focus on disease course and outcomes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014; 16(7): 409–20.
 195. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk,

- Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2016;37(3):278–316.
196. Cheung N, Wong TY. Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(2): 161–76.
197. De Silva DA, Wong TY, Chang HM, Ng BF, Tikellis G, Saw SM, et al. Is routine retinal examination useful in patients with acute ischemic stroke? *Stroke.* 2008;39(4):1352–4.
198. Kawasaki R, Kitano S, Sato Y, Yamashita H, Nishimura R, Tajima N. Factors associated with non-proliferative diabetic retinopathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective study (JDCP study 4). *Diabetol Int.* 2019;10(1):3–11.
199. Pareja-Ríos A, Bonaque-González S, Serrano-García M, Cabrera-López F, Abreu-Reyes P, Marrero-Saavedra MD. Teleoftalmología para el cribado de la retinopatía diabética: experiencia de 8 años. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2017;92(2):63–70.
200. Buenas Prácticas en la Estrategia en Diabetes del SNS. Año 2014. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Organización Institucional [Internet]. Madrid 2014. [citado 6 Jun 2019]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/BBPP_DIABETES_2014.htm

