


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA**

**Facultad de Medicina**

Fondo de ojo con retinopatía diabética, mostrando vasos sanguíneos y lesiones amarillentas.

**Programa de cribaje de la retinopatía  
diabética en el Vallès Oriental  
mediante cámara no midriática.**

**Estudio de 5228 pacientes diabéticos tipo 2**

**Tesis Doctoral**

**Jaroslav Hernecki**

**Barcelona, 2009**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA**

**Facultad de Medicina**

**Programa de cribaje de la retinopatía diabética en el  
Vallès Oriental mediante cámara no midriática.  
Estudio de 5228 pacientes diabéticos tipo 2**

**Tesis Doctoral**

**Jaroslav Hernecki**

**Barcelona, 2009**



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA**

**Facultad de Medicina**

**Programa de cribaje de la retinopatía diabética en el  
Vallès Oriental mediante cámara no midriática.  
Estudio de 5228 pacientes diabéticos tipo 2**

**Trabajo presentado por Jaroslaw Hernecki, para obtener el Grado de  
Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona**

**Barcelona, 2009**



**José García Arumí**, Catedrático de Oftalmología de la Universidad Autónoma de Barcelona y  
**Francisco Javier Goñi Foncillas**, Doctor en Medicina y Cirugía,

Certifican:

Que Jaroslaw Hernecki ha realizado bajo su dirección la tesis doctoral titulada "**Programa de cribaje de la retinopatía diabética en el Vallès Oriental mediante cámara no midriática. Estudio de 5228 pacientes diabéticos tipo 2**" y que está en condiciones de ser presentada para su lectura y defensa delante del tribunal correspondiente para obtener el título de doctor.

Y para que así conste, firman el presente documento en Barcelona, el 15 de octubre de 2009

Fdo. Dr. José García Arumí

Fdo. Dr. Francisco Javier Goñi Foncillas



# DEDICATORIA

*Rodzicom moim pracę tę poświęcam*





# AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, al que debo mi formación como oftalmólogo.

Al Dr. José García Arumí, Catedrático de Oftalmología de la Universidad Autónoma de Barcelona, Jefe de Servicio del Hospital Universitario Vall d'Hebron y Director de esta tesis doctoral, por su inestimable ayuda en la elaboración de este trabajo.

Al Dr. Francisco Javier Goñi Foncillas, Jefe de Servicio Integrado de Oftalmología del Vallès Oriental y Director de esta tesis doctoral, por su apoyo, constante estímulo y orientación durante el periodo de investigación y la edición de la tesis.

Al Servicio Integrado de Oftalmología del Vallès Oriental y en especial a la Dra. Mercè Guarro Miralles, cuyo programa de cribaje de la retinopatía diabética mediante cámara no midriática es el objetivo de este estudio, por crear la infraestructura imprescindible para el desarrollo de esta investigación, por su entusiasmo y su apoyo en los momentos difíciles.

A Albert Navarro, Doctor en el programa de Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica de la Unidad de Bioestadística, Facultad de Medicina, UAB, por su brillante análisis estadístico, gracias al cual este trabajo ha sido posible.

A los optometristas del Servicio, Begoña Barrios, Albert Martínez y Roger Herrero, por su profesionalidad en la toma de las retinografías y en la recogida de los datos de los pacientes y, especialmente a Bego y a Albert por la participación en uno de los estudios.

A la Dra. Laura Sararols, por su colaboración en uno de los estudios y por su constante apoyo en el trabajo diario.

A Anna Romero, secretaria del Servicio, por su ayuda prestada en la recogida de los datos y el apoyo logístico.

A mi familia, por todo.



# ÍNDICE

<b>Introducción</b> .....	1
<b>Objetivos</b> .....	22
<b>Métodos</b> .....	23
<b>Resultados</b> .....	31
<b>Discusión</b> .....	89
<b>Conclusiones</b> .....	127
<b>Bibliografía</b> .....	129



# INTRODUCCIÓN

La medicina ha afrontado en el pasado varios retos, desde las grandes epidemias hasta el cáncer. En el siglo XXI, uno de los problemas sanitarios más importantes será sin lugar a dudas la diabetes mellitus.<sup>1</sup> Se trata de una de las enfermedades no infecciosas más frecuentes en la actualidad. Constituye la cuarta o quinta causa de mortalidad en la mayoría de los países desarrollados y hay evidencias de que es una epidemia en los países pobres. Complicaciones derivadas de la diabetes, como las enfermedades vasculares, accidentes vasculares cerebrales, neuropatía, amputaciones, insuficiencia renal y ceguera, producen discapacidad, disminución de la expectativa vital y un enorme coste para la sociedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en la actualidad 176 millones de personas en el mundo sufren DM y prevé que el número de los diabéticos ascienda hasta 366 millones en 2030<sup>2</sup>. En España, más de 2 millones de personas sufren la diabetes, la gran mayoría DM tipo 2. Su coste socio-económico es alto<sup>3</sup> y el gasto directo para la atención de los pacientes diabéticos representa entre el 6,3% y el 7,4% del gasto total del Sistema Nacional de Salud<sup>4</sup>.

## **Criterios diagnósticos y la clasificación según la OMS**

La diabetes es un grupo heterogéneo de enfermedades con un rasgo común de hiperglucemia e intolerancia a la glucosa, debido al déficit en la secreción de insulina, a un defecto en la captación celular de glucosa o ambos. Produce una variedad de trastornos metabólicos de carbohidratos, proteínas, lípidos e iones. Los criterios diagnósticos de la DM según la Organización Mundial de la Salud aparecen en la Tabla 1.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus según la OMS.****Diabetes Mellitus.**

1. Glucemia  $\geq 200$  mg/dl en cualquier momento del día (acompañado o no de clínica cardinal diabética)
2. Glucemia en ayunas  $\geq 140$  mg/dl en dos ocasiones diferentes
3. Glucemia en ayunas  $< 140$  mg/dl con glucemia  $\geq 200$  mg/dl a las 2 horas tras 75g de glucosa

**Intolerancia a los hidratos de carbono.**

1. Glucemia en ayunas  $\leq 140$  mg/dl con glucemia entre 140 y 200 mg/dl a las 2 horas tras 75g de glucosa

**Normalidad.**

1. Glucemia en ayunas  $< 140$  mg/dl con glucemia  $< 140$  mg/dl a las 2 horas tras 75g de glucosa

Se clasifica basándose en la etiología y presentación clínica de la enfermedad (Tabla 2).

**Tabla 2. Clasificación de la Diabetes Mellitus.**

1. Diabetes Mellitus (DM).
  - Diabetes Mellitus insulino dependiente
  - Diabetes Mellitus no insulino dependiente
  - Diabetes Mellitus relacionada con la malnutrición
  - Diabetes secundaria a enfermedades pancreáticas, endocrinopatías, fármacos, etc.
2. Intolerancia a la glucosa (IG).
3. Diabetes Mellitus gestacional (DMG)

**Principales formas clínicas de la diabetes mellitus**

La diabetes Mellitus insulino dependiente (DMID) o DM tipo 1 es causada por la pérdida de producción de la insulina, por la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas<sup>5</sup>, en individuos genéticamente predispuestos por determinados antígenos de histocompatibilidad. Es una de las enfermedades infantiles más frecuentes en los países desarrollados, pero puede debutar a cualquier edad<sup>6</sup> y su presentación puede variar con la edad de aparición<sup>7</sup>. La incidencia más alta de la DMID en pacientes menores de 15 años se registra en Finlandia (aproximadamente 35 casos/año/100.000)<sup>8</sup> y la más baja en China- aproximadamente 0.5

casos/año/100.000)<sup>9</sup>. Hay menos datos publicados sobre la prevalencia de la DMID, especialmente en los países más pobres. Además, hay muy pocos informes sobre la DMID de adulto, en parte debido a la dificultad en la distinción de los pacientes con esta forma de diabetes de los que presentan la DMNID en tratamiento con insulina.<sup>7</sup> Los datos del Prospective Diabetes Study en el Reino Unido indican que entre un 10 y 15% de los pacientes diagnosticados de DMNID pueden presentar DMID de aparición lenta. Las pruebas inmunológicas, especialmente el test de los anticuerpos de la decarboxilasa del ácido glutámico, pueden ser útiles en el diagnóstico de la DMID en el adulto.<sup>10</sup>

La diabetes Mellitus no insulino dependiente (DMNID) o DM tipo 2 se caracteriza por la resistencia insulínica y/o déficit de insulina. Se suele diagnosticar a partir de los 40 años de edad, si bien es cierto que en los países pobres puede debutar hasta 10 años antes. La influencia genética en su patogenia es muy importante, aunque aún desconocida. La concordancia para la DMNID en gemelos monocigóticos es cercana al 100%. Al contrario de los pacientes con DMID, no siempre precisan insulina y no son susceptibles a la cetoacidosis. Sin embargo, pueden necesitar insulina para disminuir la hiperglucemia si no logran controlarla con la dieta o tratamiento oral. La DMNID constituye entre 85 y 90% de todos los casos en los países desarrollados y prácticamente la totalidad en los países pobres. Su prevalencia varía de forma importante entre diferentes razas y regiones, desde menos del 2% en Tanzania rural<sup>11</sup> hasta el 40-50% en los indios Pima en Arizona.<sup>12</sup> Estas diferencias pueden ser resultado de los factores ambientales, sociales o culturales como la dieta, obesidad o actividad física.

### **Control metabólico y complicaciones de la diabetes**

Las complicaciones agudas derivadas de la diabetes se deben más al déficit de la insulina y consiguientes cambios del metabolismo a nivel celular, mientras que las de a largo plazo son el resultado de unos niveles elevados de glucosa mantenidos en el tiempo. Hace años, Pirart demostró que los diabéticos que han mantenido a lo largo de su vida un mal control glucémico presentan mayor frecuencia de complicaciones microvasculares, como retinopatía, nefropatía, o neuropatía.<sup>13</sup> En los años 90 se publicaron dos estudios más que aportaron pruebas similares para los dos tipos de diabetes (Diabetes Control and Complications Trial<sup>14</sup> para el tipo 1 y United Kingdom Prospective Diabetes Study<sup>15</sup> para el tipo 2).

Los datos obtenidos en estos dos estudios prestan un apoyo marginal a la idea de que un control glucémico estricto podría dar lugar a una reducción de la patología macrovascular asociada a la diabetes. Sin embargo, se evidenció que el control riguroso de la presión arterial en los diabéticos tipo 2 redujo de forma marcada el riesgo tanto de micro- como de macroangiopatía. A la presión arterial se podría añadir la dislipemia y el tabaquismo como otros factores postulados como factores de riesgo para las complicaciones de la diabetes.



### Los mecanismos de las complicaciones de la diabetes

La glucosa parece dañar los tejidos desencadenando cambios agudos reversibles en el metabolismo (p. ej. acumulación de sorbitol, aumento del cociente NADH/NAD<sup>+</sup>, reducción del mioinositol, etapas iniciales de la glicosilación) y mediante alteraciones acumulativas e irreversibles de macromoléculas estables (formando productos terminales avanzados de glicosilación). Probablemente, la susceptibilidad genética y otros factores aceleradores, como la hipertensión y la dislipemia, desempeñen también su papel.

Dentro de esta teoría se han sugerido varias vías: vía de los polioles, la glicación no enzimática de las proteínas,<sup>16</sup> la activación de la vía de la proteinquinasa C (PKC) y la producción de radicales libres.<sup>17</sup>

En las personas con hiperglucemia la glucosa se acumula en las células que no necesitan insulina para captarla. Su exceso se metaboliza en la vía de los polioles (vía del sorbitol). Las consecuencias de estas reacciones son el aumento de la concentración intracelular del sorbitol y la depleción del NADPH, glutatión y mioinositol. El sorbitol aumenta la presión osmótica y provoca edema intracelular. Además, la hiperglucemia induce la activación de la PKC lo que aumenta la producción de los inhibidores de la ATPasa Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>.<sup>18</sup> El estrés osmótico provoca la alteración de la permeabilidad de la membrana celular y del balance electrolítico induciendo hipoxia tisular.

Por otro lado, la glucosa reacciona de forma no enzimática con los residuos de lisina de las proteínas (glicación o glicosilación), que sufren a continuación un reajuste para formar productos de glicación más estables (productos de Amadori). La glicación depende de los niveles de glicemia y sus productos producen engrosamiento de la membrana basal, pérdida de los pericitos y alteraciones de la permeabilidad vascular.<sup>19</sup> Además, son potentes generadores de radicales libres.<sup>18</sup>

Uno de los productos de la glicación es la hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>). Está presente en individuos normales pero sus niveles aumentan con la hiperglucemia. El porcentaje de la HbA<sub>1c</sub> respecto a la hemoglobina total es un indicador importante del control metabólico en los últimos 2-3 meses. Se considera que el paciente lleva un buen control si la HbA<sub>1c</sub> está por debajo del 6.5%, el control es aceptable si sus valores se encuentran entre 6.5 y 9% y por encima del 9% el paciente lleva un mal control.

La hemoglobina glicosilada tiene una gran afinidad por el oxígeno. El aumento de la misma disminuye la difusión del oxígeno en los tejidos y produce hipoxia.

## La afectación ocular en los pacientes diabéticos y sus mecanismos

La afectación ocular es una complicación frecuente en los pacientes diabéticos. A veces la enfermedad puede debutar como miopía acomodativa (la cual se resuelve al normalizarse el nivel de glucemia), está descrito el aumento de la prevalencia de glaucoma crónico de ángulo abierto y cataratas, aunque la complicación más frecuente y más temida es la retinopatía diabética. Sus causas se desconocen y probablemente sean de origen multifactorial.

La lesión principal en la retinopatía diabética es la del endotelio. Evidentemente, aparte de la diabetes existe una serie de enfermedades que pueden producir daño endotelial, como la hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, etc. Todas ellas son factores de riesgo para presentar retinopatía. El daño endotelial de pequeños vasos retinianos producido por los cambios bioquímicos, la hipercoagulabilidad, cambios a nivel de la membrana basal y pérdida de los pericitos y, finalmente, disminución del flujo sanguíneo por falta de autorregulación, conduce al aumento de la permeabilidad vascular con edema retiniano y oclusiones microvasculares con la consiguiente isquemia.

La retina isquémica produce una serie de factores de crecimiento con propiedades angiogénicas que activan la migración y proliferación de las células del endotelio vascular. El más destacado es el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), pero existen otros y seguramente quedan muchos por descubrir. La neovascularización a nivel de la retina y del iris, si no se trata a tiempo y de forma correcta, tiene un efecto devastador sobre la visión de la persona afectada. En este sentido, la retinopatía diabética no proliferativa viene a ser un conjunto de signos que reflejan el grado de isquemia retiniana y el riesgo que presenta el paciente de desarrollar la retinopatía proliferativa.

## Las manifestaciones de la retinopatía diabética

Las alteraciones subclínicas más precoces detectables en los vasos retinianos consisten en el engrosamiento de las membranas basales, pérdida de pericitos (células contráctiles que controlan el calibre y el flujo de los vasos sanguíneos) y aumento del flujo sanguíneo y de la permeabilidad capilar.

Las manifestaciones clínicas de la retinopatía diabética (es decir, detectables en una exploración oftalmoscópica) son los microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exudados duros y blandos, arrosamiento venoso, anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA), neovasos papilares o extrapapilares, proliferación fibrosa, hemorragia vítrea o subhialoidea, desprendimiento de retina traccional y, finalmente, rubeosis iridis, glaucoma neovascular y ptisis bulbi.

Los **microaneurismas** (Fig. 1) son evaginaciones ciegas de los capilares, bien como consecuencia del debilitamiento de la pared vascular o bien como una respuesta de

revascularización a la isquemia capilar. Están localizados dentro de las capas de la retina y tienen aspecto de punteado rojo. Si bien es cierto que pueden hallarse también en la retina periférica, tienden a agruparse en el polo posterior, en el área temporal respecto a la mácula. Pueden asociarse a hemorragias intrarretinianas o engrosamiento retiniano. De hecho, es difícil diferenciar entre los microaneurismas y las **microhemorragias** y la única posibilidad de resolver este problema la ofrece la angiografía fluoresceínica. No obstante, a efectos prácticos el diagnóstico diferencial entre los dos es puramente académico puesto que en la clasificación de la retinopatía diabética siempre se tratan de forma conjunta.

Las hemorragias intrarretinianas son el resultado de la ruptura de los microaneurismas. Si están localizadas en las capas profundas de la retina, son pequeñas y presentan un aspecto redondeado. Las hemorragias retinianas con estas características se denominan **microhemorragias**. Las más superficiales suelen ser más grandes y alargadas, al seguir el trayecto de las fibras nerviosas en la superficie de la retina. Éstas son las **hemorragias en llama** (Fig. 2).



Fig. 1. Retinopatía diabética leve. Se observan pocos microaneurismas en forma de puntos rojos en las arcadas vasculares. Las figuras son imágenes obtenidas dentro del marco del programa de cribaje de la RD en nuestro Servicio mediante la cámara no midriática digital Canon CR6-45NM.

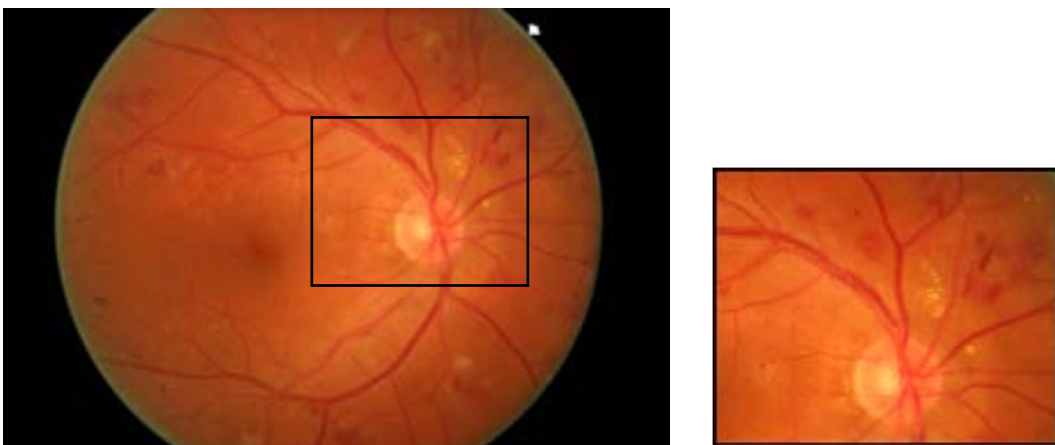


Fig. 2. Retinopatía diabética severa. Obsérvense las hemorragias profundas y en llama (en el fragmento ampliado), junto con numerosos microaneurismas en las arcadas y cerca de la fóvea.

Los **exudados duros** (Fig. 3) son placas amarillas producidas por el depósito de proteínas plasmáticas y lípidos que se han extravasado de la circulación retiniana. Tienen un significado clínico mayor si están presentes en la mácula. La exudación masiva en el polo posterior puede indicar una insuficiencia renal.

Los **exudados blandos** o algodonosos (Fig. 4) son elevaciones blanquecinas de la capa de fibras nerviosas ocasionadas por la acumulación intracelular del material axoplásmico en zonas afectadas por infartos microvasculares. Es muy habitual que vayan acompañadas de hemorragias en llama. Tienen poco valor predictivo respecto a la progresión de la retinopatía y por tanto no están incluidos en la clasificación. Es importante recordar que la presencia de múltiples exudados algodonosos puede indicar retinopatía hipertensiva.



Fig. 3. Maculopatía moderada. Existen microaneurismas cerca de la fovea pero que no amenazan su centro, acompañados de exudados duros en forma de depósitos amarillentos.

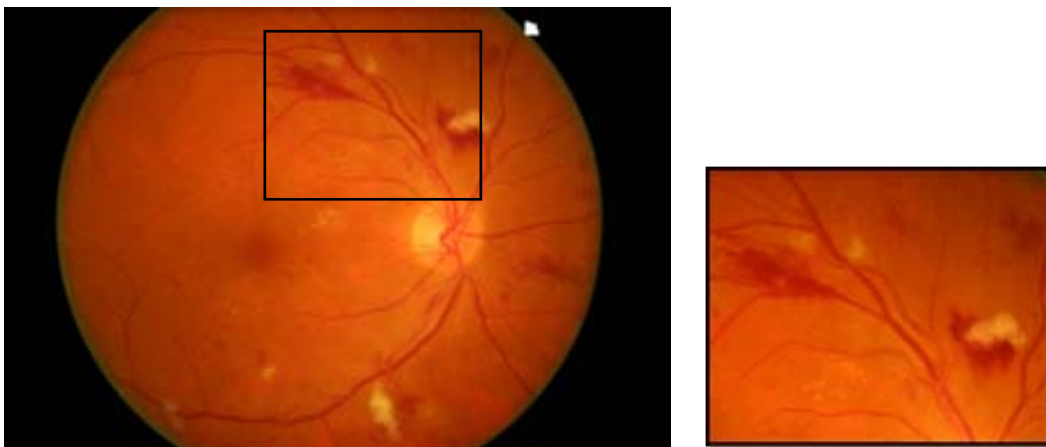


Fig. 4. Retinopatía moderada. Llamen la atención exudados algodonosos en las arcadas vasculares, acompañados de hemorragias en llama y microaneurismas que no amenazan el centro de la fovea, junto con algún exudado duro en el haz papilo-macular.

Las anomalías venosas en forma de **arrosamiento venoso** (Fig. 5) o bucles venosos son lesiones graves que indican una isquemia retiniana importante. En el arrosamiento, el

diámetro de las venas aumenta de forma irregular hasta adoptar el aspecto de una hilera de salchichas. Los **bucles venosos** forman cortocircuitos en las oclusiones localizadas de las venas retinianas que en ocasiones se asocian a la proliferación fibrovascular.

Las **anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA)** (Fig. 6) son vasos retinianos con un patrón de ramificación anormal, que representan un intento de revascularizar la retina isquémica. Están situadas entre las capas retinianas lo cual las diferencia de los neovasos que crecen en la superficie de la retina o hacia el vítreo. Asimismo, no guardan contacto directo con las venas retinianas. Nunca provocan una hemorragia vítrea.

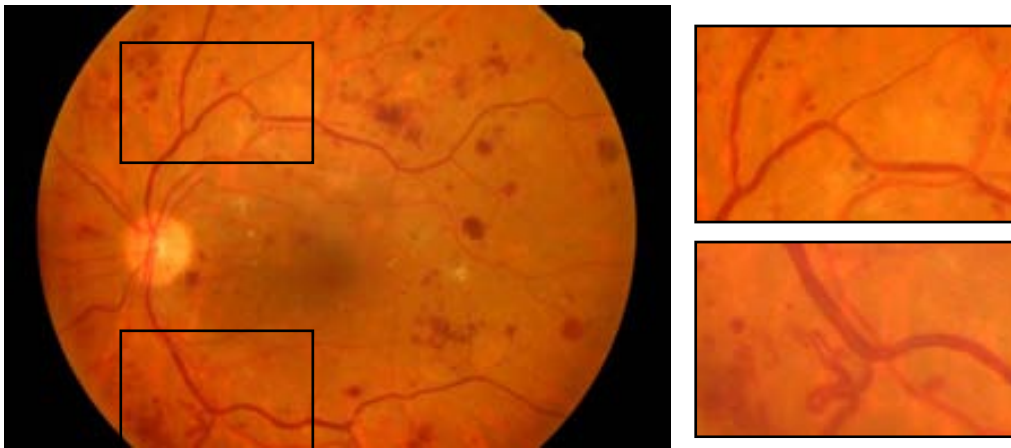


Fig. 5. Fondo de ojo con retinopatía grave, donde aparte de numerosos microaneurismas y hemorragias en todos los cuadrantes se observan anomalías venosas en forma de arrosariamiento (fragmento ampliado superior) y un bucle venoso prominente (fragmento inferior).

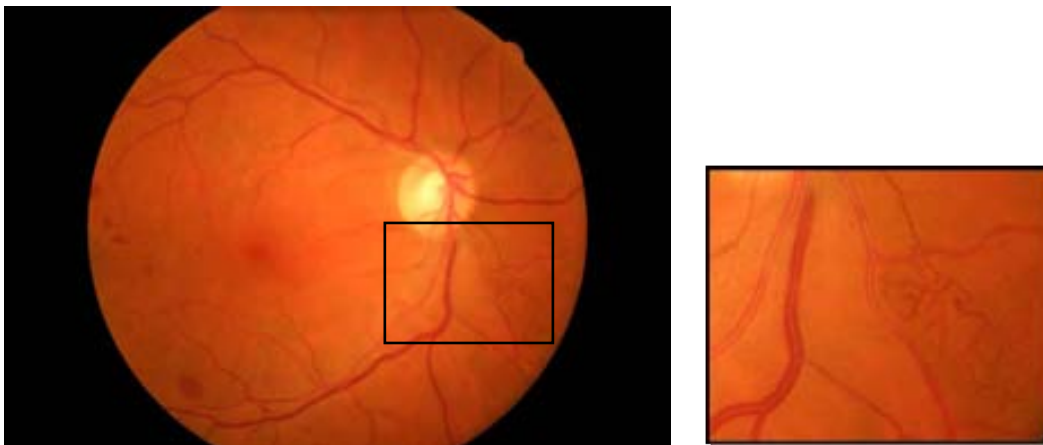


Fig. 6. En esta fotografía podemos ver un IRMA en la retina nasal inferior. Llama la atención la ramificación anormal de los vasos que proceden del lecho capilar. Probablemente sea la etapa más precoz de la neovascularización.

La neovascularización es la respuesta a los factores de crecimiento liberados por la retina isquémica. Los **neovasos** pueden aparecer en el disco óptico (Fig. 7) o en una localización extrapapilar (Fig. 8) y crecen en la superficie retiniana (lo cual significa que están situados por delante de los vasos retinianos) o hacia el vítreo. Suelen proceder directamente de las

venas y tienen forma de abanico. En la proliferación fibrovascular, con el tiempo tiende a aumentar el componente fibroso, con tendencia a la contracción. La tracción sobre los neovasos ocasiona una **hemorragia intravítrea** o **prerretiniana** y, en estadios más avanzados, **desprendimiento de retina traccional**.

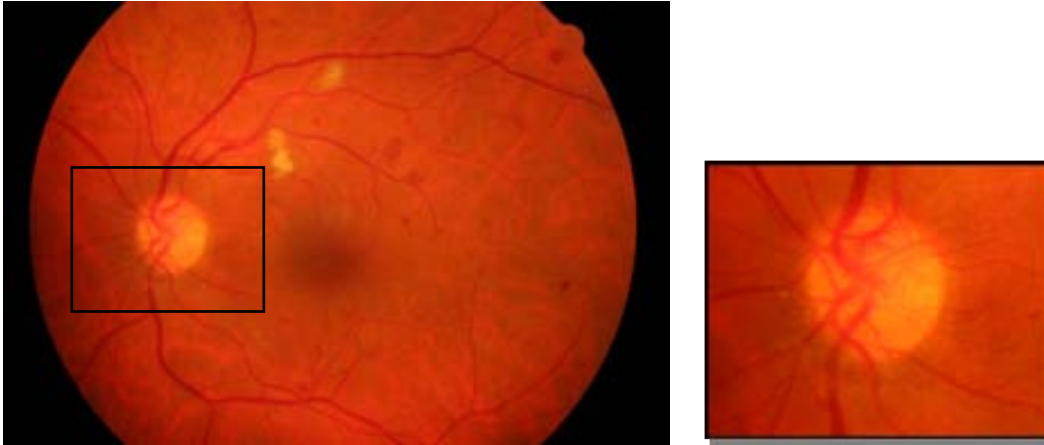


Fig. 7. Neovascularización incipiente del disco óptico. Con el tiempo, los neovasos crecen en forma de abanico y se extienden hacia el vítreo. Llamen la atención los relativamente pocos signos de isquemia retiniana.



Fig. 8. Penacho de neovasos extrapapilares en la arcada temporal superior. Están claramente situados en la superficie de la retina y forman un ovillo.

La **hemorragia prerretiniana** está localizada entre la retina y la cara posterior del vítreo parcialmente desprendido y en ocasiones forma un nivel (Fig. 9). En la **hemorragia vítrea** los hematíes pasan al vítreo y dificultan la visualización del fondo de ojo (Fig. 10). Aunque en muchos casos los neovasos están ocultos bajo la sangre y son difíciles de visualizar, hay que recordar que la presencia de una hemorragia vítrea indica crecimiento de los neovasos y es un criterio de la retinopatía diabética proliferativa.

El **desprendimiento de retina traccional** (Fig. 11) es una elevación cóncava de la retina, de la cual surgen las bandas fibrosas que conectan con la cara posterior del vítreo. Los

desprendimientos traccionales pequeños y estables no constituyen indicación de tratamiento quirúrgico; únicamente cuando amenazan la mácula es necesario practicar una vitrectomía.



Fig. 9. Hemorragia prerretiniana formando un nivel entre la retina y la cara posterior del vítreo. Aunque no se observan neovasos, es un criterio de retinopatía proliferativa.

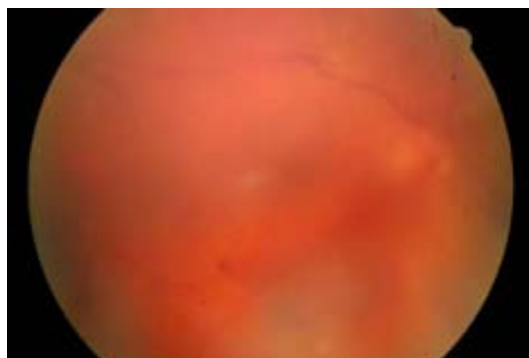


Fig. 10. Hemorragia vítrea. La sangre oculta los detalles del fondo del ojo. Es un indicativo de una derivación urgente para descartar un desprendimiento de retina asociado.

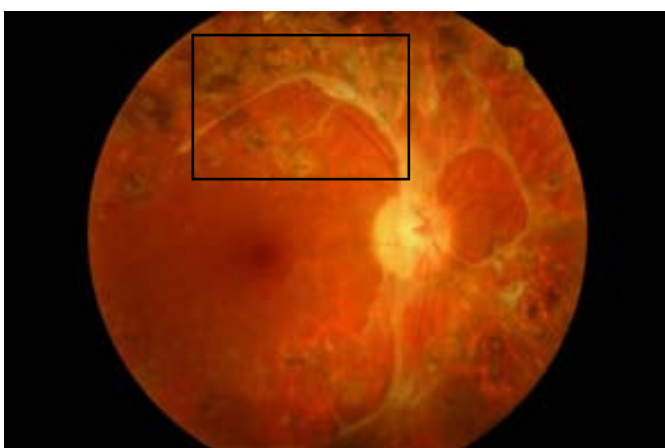
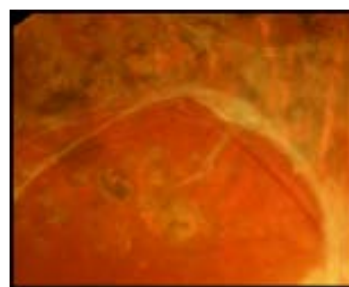


Fig. 11. Retinopatía diabética en estadios terminales. La retina está isquémica, los vasos están muy atenuados y existe tracción de la cara posterior del vítreo fibrosada y adherida a la retina en las arcadas vasculares, donde provoca un pequeño levantamiento en la arcada temporal superior (fragmento ampliado). Como no amenaza la mácula, no hay indicaciones de tratamiento quirúrgico.



El **edema macular** es el engrosamiento retiniano o una presencia de exudados duros en la zona central de la mácula. No obstante, en las fotografías no estereoscópicas es imposible valorar si existe o no engrosamiento de la retina, por lo cual se valora la presencia de microaneurismas y exudados duros en la mácula (Fig. 12 y 13). Dependiendo de su localización varía la probabilidad del edema y el grado de severidad de la retinopatía. En muchos casos se pueden observar exudados circinados alrededor de un grupo de microaneurismas. En este caso hablamos de maculopatía focal.

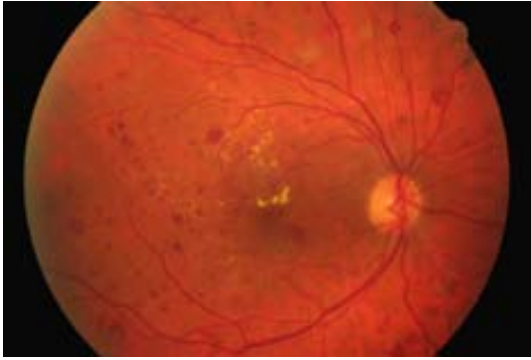


Fig. 12. Maculopatía severa. Hay numerosos microaneurismas en todo el polo posterior que amenazan el centro de la fovea.



Fig. 13. Otro ejemplo de maculopatía severa. El grupo de microaneurismas temporales a la fovea está provocando una exudación circinada en todo el polo posterior. La retina dentro del exudado en anillo seguramente está engrosada aunque en la retinografía no lo podemos apreciar.



Fig. 14. Aspecto de fondo de ojo tratado con láser focal. Los impactos son pequeños y están situados en el polo posterior, dentro de las arcadas vasculares.



Fig. 15. Ejemplo de panfotocoagulación retiniana. Los impactos de láser son más grandes y están localizados fuera de las arcadas vasculares. También existen algunos impactos del láser focal.

En la etapa terminal de la retinopatía diabética la isquemia retiniana provoca una respuesta a nivel del segmento anterior, con **rubeosis iridis** y **glaucoma neovascular**, que en algunos casos lleva al ojo a la **ptisis**.

En los ojos tratados mediante la fotocoagulación, los **impactos de láser** se visualizan como puntos blanquecinos, grisáceos o negruzcos, de tamaño variable y que en ocasiones tienden a la coalescencia (Fig. 14, 15 y 16). Dependiendo de la localización de la zona tratada varía sobre todo el tamaño de los impactos, siendo más pequeños cuanto más centralmente estén localizados.



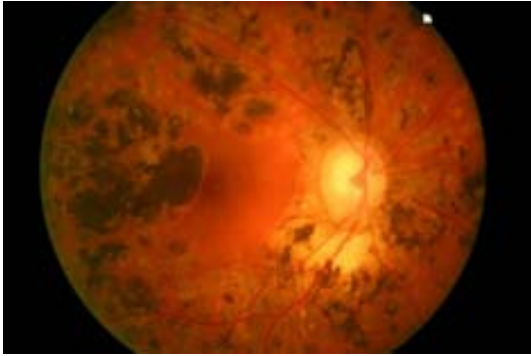


Fig. 16. En ocasiones, las cicatrices del láser con el tiempo se agrandan y se unen, dando este aspecto coalescente.

### La clasificación de la retinopatía diabética

El estadio y la severidad de la retinopatía dependen del tipo y del número de las lesiones presentes en el fondo de ojo. La clasificación vigente se detalla en la Tabla 3.<sup>20</sup>

**Tabla 3. Clasificación de la retinopatía diabética**

#### 1. Sin retinopatía diabética

No se observan lesiones oftalmoscópicas

#### 2. Retinopatía diabética no proliferativa

**Leve:** microaneurismas/microhemorragias leves  
edema macular leve

**Moderada:** lesiones más avanzadas que en la forma leve, pero que no cumplen los criterios de la retinopatía grave  
edema macular moderado

**Grave:** Un criterio de la regla del 4, 2, 1  
numerosos microaneurismas/microhemorragias en 4 cuadrantes  
arrosamiento venoso en 2 cuadrantes  
presencia de IRMA en 1 cuadrante  
edema macular severo

**Muy grave:** dos o más criterios de la regla del 4, 2, 1

#### 3. Retinopatía diabética proliferativa

Neovasos papilares o extrapapilares

Hemorragia vítrea o prerretiniana  
 Desprendimiento de retina traccional  
 Glaucoma neovascular

En esta clasificación los estadios son de severidad creciente y el riesgo de pérdida de visión se incrementa a medida que aumenta el grado de la retinopatía. En la retinopatía diabética proliferativa (RDP) se han establecido las características de alto riesgo (CAR) que son:

- la presencia de neovasos en la papila de extensión igual o mayor a la cuarta parte del área papilar o bien,
- la presencia de hemorragia vítrea o prerretiniana con neovasos papilares de cualquier extensión o neovasos extrapapilares iguales o superiores a la media área papilar.

Como hemos comentado antes, el edema macular como presencia de engrosamiento retiniano en el área central de la mácula es difícil de diagnosticar mediante imágenes no estereoscópicas. Sin embargo, son mucho más fáciles de diagnosticar las lesiones que lo pueden provocar (microaneurismas) y las asociadas al edema (exudados). Basándonos en estos criterios, clasificamos el edema macular en tres categorías: leve, cuando los microaneurismas y exudados están alejados de la fóvea; moderado, si las lesiones están situadas cerca del centro de la mácula; y severo, cuando están dentro del radio de 500 micras del centro de la fóvea.

### **Pérdida visual en los pacientes con la retinopatía diabética**

Los pacientes con RDP con CAR tienen un riesgo de sufrir una pérdida visual severa del 25-35% a los 2 años de seguimiento.<sup>21</sup> Los estudios Diabetic Retinopathy Study<sup>22</sup> y Early Treatment Diabetic Retinopathy Study<sup>23</sup> han demostrado que la pérdida de visión se puede reducir en un 50-60% mediante tratamiento con láser. La pérdida visual severa (PVS) se define como una agudeza visual corregida de 5/200 o peor en 2 visitas consecutivas separadas 4 meses. Los pacientes que están progresando hacia una RDP con CAR se ven beneficiados con el tratamiento con láser, reduciéndose la incidencia de una PVS en un 87% y de una PVS bilateral en un 97% a los 3 años de seguimiento, lo cual se traduce en una disminución de la incidencia de la ceguera legal a los 5 años en un 90%.<sup>24, 25</sup>

La fotocoagulación con láser ha demostrado ser beneficiosa en la reducción del riesgo de pérdida severa de visión en la retinopatía diabética proliferativa<sup>22,23</sup> y en el edema macular clínicamente significativo, pero su efecto era menor en pacientes con la agudeza visual ya disminuida.<sup>26</sup> Es muy importante saber que incluso la enfermedad amenazadora de la visión (sight-threatening eye disease) muchas veces es asintomática; los pacientes ignoran su existencia si no se exploran de forma regular o si la enfermedad afecta la agudeza visual, lo cual es en ocasiones irreversible. Asimismo, la retinopatía diabética puede estar presente en el momento del diagnóstico de la DM, especialmente en los pacientes del tipo 2.<sup>27</sup> De ahí la importancia del cribaje de la retinopatía diabética.

### El cribaje de la retinopatía diabética

El cribaje es un método de diagnóstico sencillo que se aplica en una población de riesgo para poder detectar lesiones que posteriormente se estudiarán y tratarán. No se trata de una exploración exhaustiva sino de un método para identificar aquellos pacientes de riesgo que precisarán de un estudio completo.<sup>28</sup>

Hay una creciente controversia acerca del método de cribaje y los intervalos de las exploraciones. La Asociación Americana de la Diabetes (American Diabetes Association) recomienda la exploración del fondo de ojo en los pacientes diabéticos del tipo 1 y 2 una vez al año y las exploraciones tienen que ser más frecuentes si la retinopatía está progresando.<sup>29, 30, 31</sup> Por otra parte, se ha demostrado que en los pacientes sin retinopatía o con lesiones mínimas, el riesgo de progresión hasta una retinopatía que requiriese tratamiento a los 4 años de la exploración basal era extremadamente bajo<sup>32, 33</sup> y cada vez se oyen más las voces que postulan que el intervalo del screening debería ser ajustado dependiendo del riesgo de cada individuo. Además, la recomendación de la exploración anual de todos los diabéticos sería una carga enorme en un sistema sanitario ya muy saturado y provocaría unas listas de espera largas y el retraso del tratamiento para los más afectados. Por ello consideramos que el sistema de cribaje no puede formar parte de la Consulta Externa diaria.

Aunque la relación coste-eficacia del cribaje de la RD ha sido ampliamente demostrada, no hay consenso acerca del método del cribaje.<sup>34, 35</sup>

La variedad de los procedimientos utilizados en diferentes lugares pone de manifiesto que no existe un método ideal. La oftalmoscopia directa bajo midriasis ha demostrado ser muy poco sensible y no se recomienda para el cribaje de la RD.<sup>36</sup> La desventaja de la oftalmoscopia indirecta en la lámpara de hendidura es que conlleva un difícil aprendizaje y no ofrece la posibilidad de guardar las imágenes en la historia del paciente para futuras revisiones.<sup>22</sup>

Gold standard para la detección y clasificación de la RD son retinografías estereoscópicas en color de los 7 campos, definida por el grupo del estudio ETDRS.<sup>37</sup> Aunque esta técnica es precisa y reproducible, es laboriosa y precisa de fotógrafos con experiencia, expertos en la interpretación de las imágenes, además de un sofisticado sistema de obtención de las mismas, procesamiento de las películas y su archivo. Entre la obtención de las imágenes y su interpretación en algunos estudios clínicos pueden pasar semanas. Finalmente, desde el punto de vista del paciente, es un método largo e incómodo. Por ello esta técnica se reserva como estándar para compararla con otros sistemas del cribaje.

En las primeras revisiones de la literatura científica la evidencia encontrada era poco consistente y no concluyente acerca de cuál es el método más eficaz en el cribaje de la RD.<sup>38</sup>

Sin embargo, Bachmann y Nelson extrajeron los datos de varios estudios y determinaron que la fotografía del fondo del ojo era el método de elección.<sup>39</sup> Hutchinson et al. en su revisión de la eficacia de diferentes métodos de cribaje de la RD, concluyeron que la cámara no midriática utilizando midriasis farmacológica era la más eficaz, con niveles de sensibilidad que sobrepasaban el 80% en diferentes estudios<sup>36</sup> y la oftalmoscopia indirecta bajo midriasis para los casos donde era imposible obtener imágenes de buena calidad.

Siendo una enfermedad en la que el diagnóstico se basa en la visualización del fondo del ojo, parece lógico recurrir a las técnicas de imagen y las nuevas tecnologías. Sin embargo, las retinografías estereoscópicas de los siete campos utilizadas en los ensayos clínicos (ETDRS)<sup>23, 24</sup> son imposibles de realizar en el cribaje poblacional. Las cámaras no midriáticas empezaron a usarse en los años 80, pero los resultados iniciales fueron desalentadores. La película Polaroid que se utilizaba era cara, tenía una mala resolución y la imagen se desvanecía si no se guardaba bajo unas condiciones especiales.

### **Cámara no midriática digital como instrumento de cribaje de la RD**

El último logro ha sido la introducción de los sistemas de imagen digitales. Las ventajas que ofrecen son la visualización instantánea de la fotografía, lo cual permite control de calidad y retoma, disminuyendo de esta forma el porcentaje de fallos técnicos<sup>40</sup>; la facilidad del almacenamiento y de consulta de las imágenes y, finalmente, la posibilidad de la teletransmisión vía Internet. Además, la sustancial reducción del tiempo requerido para el diagnóstico de cada caso (aproximadamente un minuto por paciente) hace que el sistema sea muy eficaz. Las cámaras no midriáticas han demostrado tener una buena sensibilidad y especificidad para el cribaje de la retinopatía diabética comparándolas con la oftalmoscopia indirecta bajo midriasis, dependiendo del número de campos fotografiados.<sup>41, 42, 43, 44, 45</sup> En el reciente estudio de Ahmed et al. la sensibilidad del método era de 98%, con la especificidad del 100% dentro de un grado de diferencia entre el diagnóstico de la CNM y la fundoscopia bajo midriasis.<sup>46</sup>

En una revisión publicada por la Academia Americana de Oftalmología en 2004 se evaluó si la fotografía de un solo campo podría servir como herramienta del cribaje de la RD y sus autores concluyeron que este método no puede emplazar una exploración oftalmológica exhaustiva, pero sí existe evidencia del nivel I que puede servir como una herramienta de cribaje de la RD.<sup>47</sup> Las ventajas citadas son la facilidad de uso y la capacidad de detección de la RD. Los autores postulaban que eran necesarios más estudios para determinar la eficacia clínica y el coste-eficacia del método en la reducción de la ceguera, así como la elaboración de protocolos estandarizados y control de calidad de los programas. En la Figura 17 se compara el área explorada mediante la CNM en comparación con las retinografías de 7 campos standard según ETDRS.

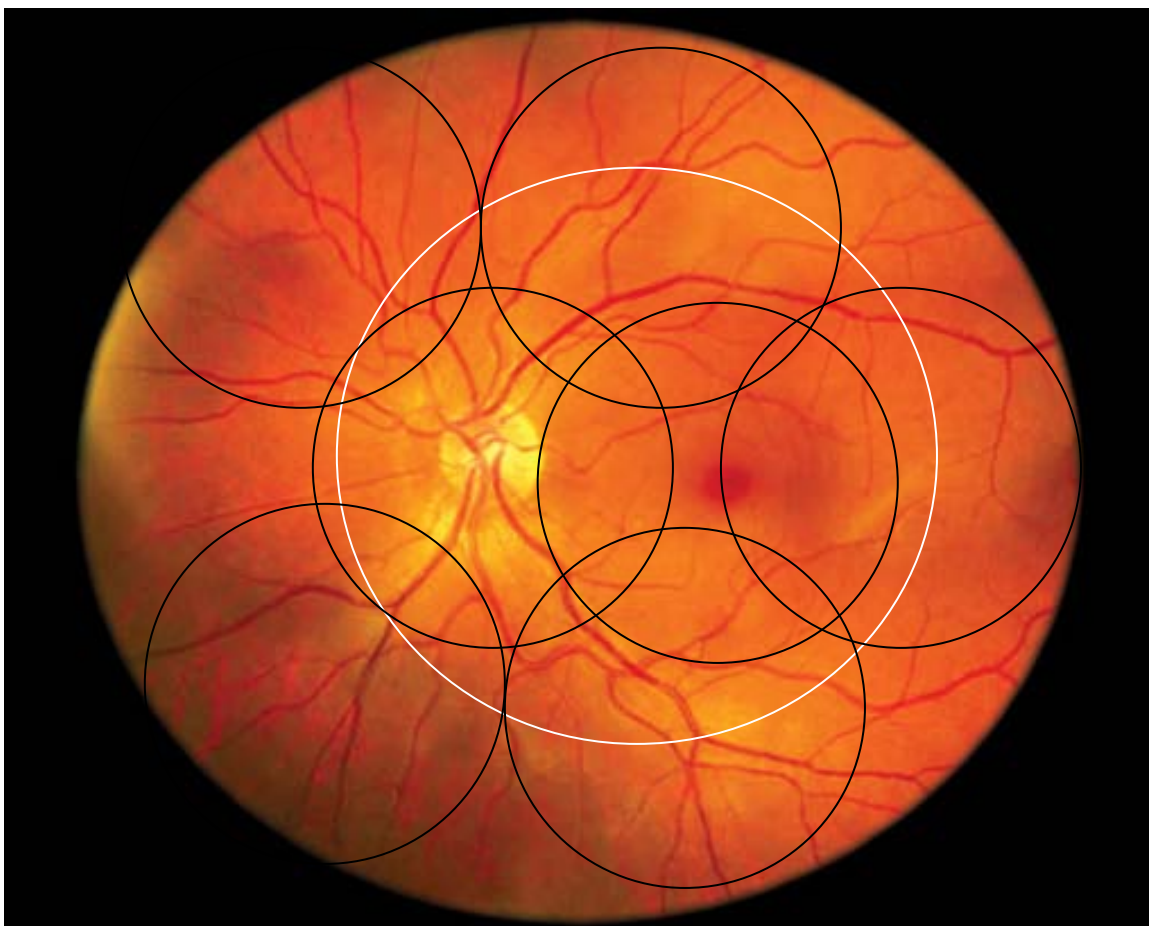


Fig. 17. Comparación de la parte de la retina explorada mediante la cámara no midriática (elipse blanca) con los siete campos standard utilizados en Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (círculos negros). Montaje realizado por Roger Herrero, optometrista de nuestro Servicio, a partir de las imágenes obtenidas con la cámara no midriática digital Canon CR6-45NM.

En nuestra experiencia hay buena correlación entre los hallazgos en las retinografías y la exploración biomicroscópica. Sin embargo, queremos subrayar que la cámara no midriática es tan sólo un instrumento de cribaje; es decir, no pretendemos llegar a un diagnóstico preciso, simplemente detectar aquellos pacientes de riesgo que tendrán que ser derivados al especialista.

#### **Aspectos técnicos de la cámara no midriática**

La introducción de los sistemas de imagen digitales ha revolucionado el mundo de la fotografía en general y también los sistemas de cribaje de la RD. Las ventajas que ofrecen son la visualización instantánea de la fotografía, lo cual permite control de calidad y retoma, disminuyendo de esta forma el porcentaje de fallos técnicos; la facilidad del almacenamiento y de consulta de las imágenes y, finalmente, la posibilidad de la teletransmisión vía Internet. Además, la sustancial reducción del tiempo requerido para el diagnóstico de cada caso (aproximadamente un minuto por paciente) hace que el sistema sea muy eficaz.

En nuestra experiencia hay buena correlación entre los hallazgos en las retinografías y la exploración biomicroscópica. Sin embargo, queremos subrayar que la cámara no midriática es tan sólo un instrumento de cribaje; es decir, no pretendemos llegar a un diagnóstico preciso, simplemente detectar aquellos pacientes de riesgo que tendrán que ser derivados al especialista.

Un problema importante se plantea cuando es imposible obtener imágenes de calidad suficiente para realizar el cribaje de la RD. En nuestro estudio las imágenes no valorables eran definidas como aquellas en las que las arteriolas del tercer orden no estaban claramente definidas o donde era visible menos del 75% de la retina.<sup>48</sup> Puede haber varias causas del fallo técnico, siendo las más frecuentes una midriasis insuficiente refractaria a la oscuridad, dentro del contexto de una neuropatía autonómica, o una opacidad de medios, típicamente producida por una catarata. Vamos a analizar las posibles causas y las soluciones a este problema.

### **Midriasis insuficiente**

Para obtener una retinografía con la cámara no midriática el diámetro pupilar tiene que ser por lo menos 3,2 mm. En la mayoría de las personas la oscuridad es un estímulo suficiente para que la pupila se dilate. Al pasar al paciente a la habitación donde se realizará la exploración y sentarlo, se introducen sus datos y se apaga la luz. El tiempo en obtener una midriasis suficiente es distinto en cada persona, pero hay que dejar pasar por lo menos treinta segundos. Este tiempo se dedica habitualmente a explicarle al paciente lo que vamos a hacer. Al enfocar la retina, veremos en la pantalla un círculo que indica la midriasis mínima requerida. Si el diámetro pupilar del paciente es más pequeño, será imposible obtener una imagen de calidad. Si el primer intento falla, hay que volver a esperar un minuto para que la pupila se vuelva a dilatar después del flash. No tiene sentido aumentar la intensidad del flash: en vez de mejorar la imagen, las retinografías saldrán sobreexpuestas (“quemadas”).

La cámara no midriática ofrece también la opción de realizar las fotografías con una pupila pequeña (*small pupil*), sacrificando en parte la calidad de la imagen (Fig. 18 y Fig. 19). Sin embargo, hay un grupo de pacientes diabéticos, habitualmente los de larga evolución, que presentan miosis pupilar refractaria a la oscuridad. Esto se debe a la neuropatía autonómica y pérdida de reflejos pupilares.

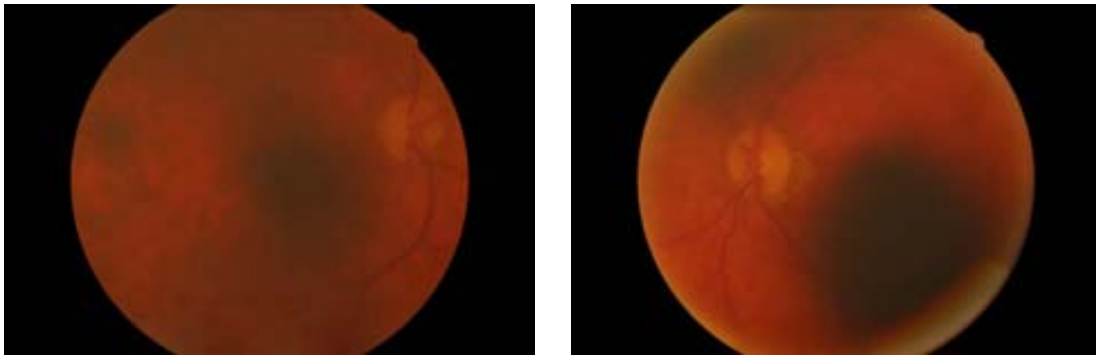


Fig. 18. Este paciente presenta una miosis refractaria a la oscuridad. La calidad de la imagen es insuficiente, las sombras ocultan una parte importante de la retina.

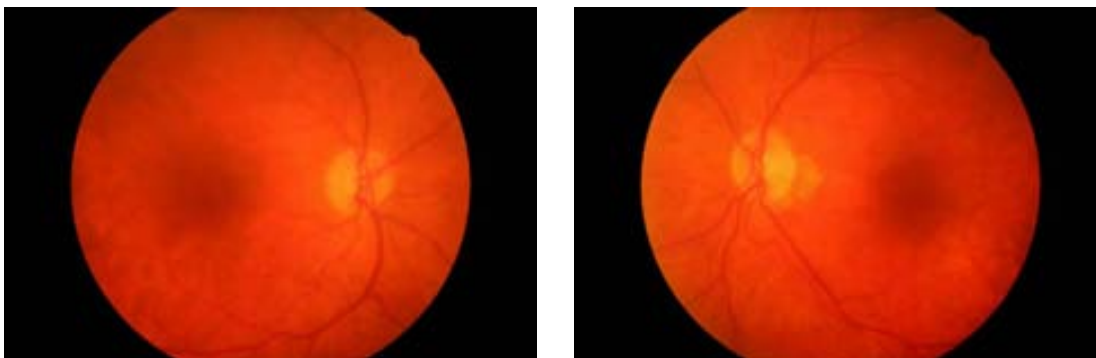


Fig. 19. Retinografías del mismo paciente, realizadas con la modalidad de pupila pequeña ("small pupil"). La calidad es claramente superior y se puede valorar toda la superficie retiniana para la presencia de las lesiones de la retinopatía diabética.

### Opacidad de medios

Para que la imagen sea de buena calidad, los medios ópticos del ojo tienen que ser transparentes. Cualquier opacidad en la córnea, cámara anterior, el cristalino o en la cavidad vítrea impedirá que la imagen sea nítida.

En caso de presentar un leucoma corneal, el paciente habitualmente lo sabe y se acuerda de la queratitis o de la lesión que lo produjo. Por lo contrario, en caso de catarata, muchas veces el paciente no se da cuenta de la disminución de la agudeza visual. La calidad de la fotografía dependerá del grado de opacidad del cristalino. En cataratas incipientes o medianas la imagen es amarillenta y algo desdibujada (Fig. 20 y Fig. 21). En cataratas más duras la imagen será borrosa. Estos pacientes precisan una derivación no urgente, para valorar el grado de la catarata y de la retinopatía.

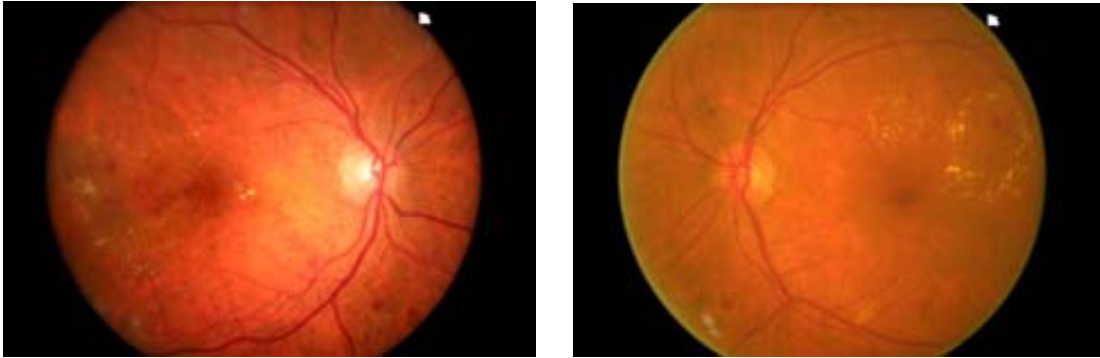


Fig. 20. Un ejemplo de diferencia de imagen entre los dos ojos en un paciente con retinopatía diabética operado de catarata en el ojo derecho y con catarata incipiente en el ojo izquierdo. Obsérvese el cambio de la coloración del fondo del ojo causado por la catarata.

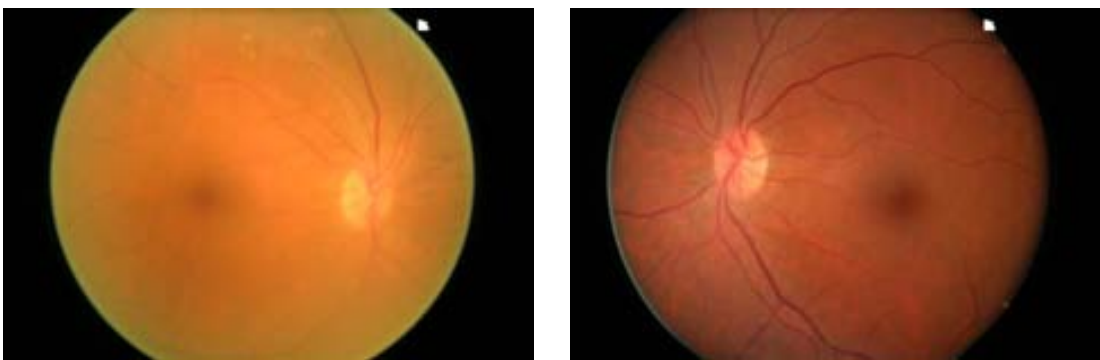


Fig. 21. Otro ejemplo de retinografías de un paciente con catarata unilateral. Aparte del cambio de la coloración del fondo del ojo, la imagen del ojo derecho es muy borrosa e impide la valoración de la retinopatía diabética.

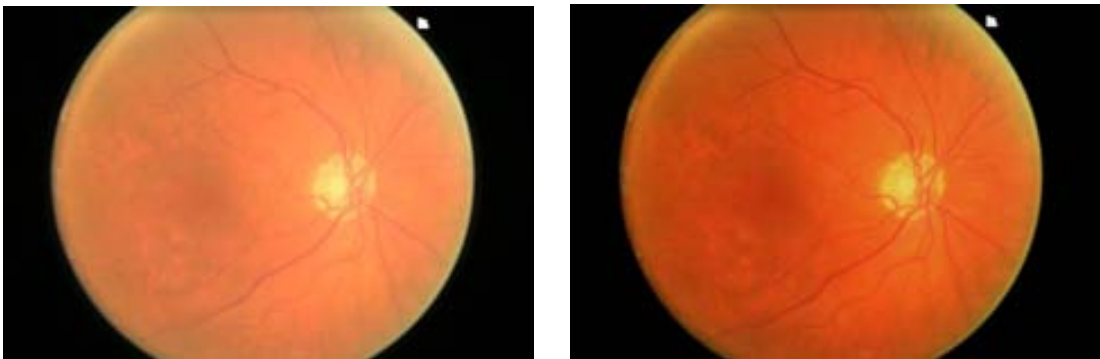


Fig. 22. Un ejemplo de retinografía tomada con un flash de una intensidad demasiado alta. El programa informático de gestión de imágenes permite ajustar la claridad y el contraste, obteniendo una retinografía valorable.

Las **retinografías de calidad subóptima** en ocasiones se pueden manipular utilizando los programas de visualización de imágenes. En la Figura 22 podemos ver un ejemplo de cómo, ajustando los valores de claridad y contraste, se puede obtener un resultado más que aceptable.



### **Situación en la comarca del Vallès Oriental**

Según los datos del Plan de Salud de Catalunya 1996-1998 de la Generalitat de Catalunya, la prevalencia de la retinopatía diabética en nuestro medio es del 29%.<sup>49</sup> Los pacientes ya diagnosticados y tratados en las Consultas Externas del Hospital de Mollet y del Hospital Asil de Granollers constituyen aproximadamente un 16% de la población diabética de la comarca de modo que se preveía que un 13% de los diabéticos en el Vallès Oriental no estaba diagnosticado. Según los datos de los centros de salud, el 41% de los pacientes diagnosticados de DM, como media, tenían el fondo del ojo explorado en el área de influencia de Granollers y un 49% en el área de influencia de Mollet.

### **Programa de cribaje de RD mediante la cámara digital no midriática**

Teniendo en cuenta la tasa de cribaje previa dentro de la comarca, se propuso realizar un cribaje del 60% de la población diabética bienal, con incrementos del 10% bienales en los siguientes años. El modelo del programa de cribaje de la retinopatía diabética fue basado en los registros de la Atención Primaria. Los pacientes diabéticos fueron identificados y remitidos a los centros de cribaje desde su ambulatorio. Se utilizó una cámara no midriática de manera itinerante, dadas las diferencias en la densidad poblacional entre los tres centros principales de la comarca: Mollet, Granollers y Sant Celoni. A los pacientes se les realizaron retinografías mediante la cámara digital no midriática y las imágenes se almacenaron en el servidor central del Hospital de Granollers, al cual se podía acceder a través de Internet desde cualquiera de los tres hospitales de la comarca. También se usó Internet para transmitir la información entre los oftalmólogos y los médicos de cabecera. El programa arrancó a finales del 2003 y sigue funcionando. Este trabajo analiza los resultados obtenidos entre el 1 de abril del 2004 y el 31 de marzo del 2006.

### **Previsiones para el futuro**

La discrepancia entre lo que se debería hacer, al menos en teoría, y lo que se está haciendo en realidad causa retrasos en el tratamiento y pérdida de visión irreversible.<sup>50</sup> Se estima que el 50% de los adultos en EEUU no recibe atención médica recomendada para el diagnóstico y tratamiento de la RD.<sup>51</sup> Ferris et al encontraron que solamente el 40% de los pacientes diabéticos reciben una atención ocular adecuada y que el 60% de los pacientes que necesitan un tratamiento con láser para conservar la visión no lo recibe.<sup>52</sup>

Se espera que el número de diabéticos en todo el mundo sea de casi 370 millones en el año 2030.<sup>2</sup> El número de individuos para cribar es alto: 30.000 por cada millón de población al año.<sup>28</sup> Recientes resultados de disminución de la visión en los diabéticos demuestran que el progreso hacia los objetivos de la declaración de St Vincent<sup>53</sup> que pretendía disminuir la ceguera causada por la diabetes en un tercio en un plazo de 5 años ha sido mínimo.<sup>54</sup> La diabetes sigue siendo la principal causa de la ceguera en los adultos en los países desarrollados.<sup>55</sup> Hay una necesidad urgente de un nuevo enfoque de atención al paciente

diabético y de crear un sistema de detección de los pacientes de riesgo basado en la Atención Primaria, un sistema de derivación de los mismos para el cribaje y, posteriormente, para el especialista.

### **La importancia de estudios poblacionales**

La mayoría de los datos sobre la prevalencia de la RD, sus factores de riesgo y su progresión, es fruto de los grandes estudios epidemiológicos realizados en los años setenta y ochenta (sobre todo, Wisconsin Epidemiologic Diabetic Retinopathy Study). Sus resultados eran la base de nuestro conocimiento de esta patología y el referente durante la década de los ochenta y los noventa. Sin embargo, parece que durante estos últimos veinte años han cambiado muchos aspectos en el diagnóstico y tratamiento de DM. El diagnóstico tiende a ser más precoz y parece que con los tratamientos cada vez más eficaces el control metabólico debería ser mejor. Una de las finalidades de este estudio era analizar el aspecto epidemiológico de la retinopatía diabética, compararlo con los estudios anteriores y analizar hasta qué punto ha cambiado la situación. La novedad es la utilización de la cámara no midriática para el cribaje de la RD.

## OBJETIVOS

En función de lo anteriormente expuesto, hemos creído de interés estudiar los resultados del programa de cribaje de la retinopatía diabética en el Vallès Oriental, la fiabilidad de la CNM como método de screening de la RD, la prevalencia de la RD en la población estudiada y los posibles factores de riesgo para presentar la RD. Asimismo, llevamos a cabo el control de calidad del programa y estudiamos la posibilidad de la implicación de los optometristas en el mismo, así como la influencia del programa sobre el funcionamiento de las Consultas Externas del Servicio de Oftalmología.

### Los objetivos son:

1. Analizar la población estudiada en cuanto se refiere a las características demográficas, el tiempo de evolución de la DM, tipo de tratamiento y el control metabólico.
2. Estudiar la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para el cribaje de la RD mediante la CNM.
3. Establecer la prevalencia de la retinopatía diabética (RD) en sus diferentes estadios en la población de riesgo.
4. Estudiar el grupo de pacientes con las imágenes no valorables, para determinar las causas del fallo técnico y analizar si existen diferencias entre la prevalencia de la retinopatía diabética en este grupo y el grupo general.
5. Analizar los factores de riesgo para presentar RD mediante un análisis uni- y multivariante.
6. Calcular la concordancia del diagnóstico de la cámara no midriática con el clínico y el angiográfico para diferentes estadios de retinopatía derivable (moderada o superior).
7. Realizar una auditoría externa de los resultados del programa y presentar sus resultados para garantizar el control de calidad del mismo.
8. Estudiar la concordancia del diagnóstico de los optometristas entrenados para el cribaje de la RD con el del especialista de retina.
9. Analizar el impacto del programa en el funcionamiento de las Consultas Externas.

# MÉTODOS

El análisis del programa de cribaje de RD en la comarca del Vallès Oriental fue dividido en 9 fases, en un intento de estudiar las características de la población cribada, la sensibilidad y especificidad del método de cribaje escogido (retinografías realizadas mediante una cámara digital no midriática), la prevalencia de la RD en los individuos explorados y su relación con diferentes factores de riesgo. Además, se llevó a cabo el análisis de los sujetos con imágenes no valorables, el estudio de concordancia del diagnóstico de la CNM con el clínico y angiográfico en los casos de RD moderada o más grave, el estudio de concordancia del diagnóstico de un optometrista entrenado con el especialista de retina, el control de calidad del programa mediante una auditoría externa de sus resultados y, finalmente, el análisis del impacto del programa en el funcionamiento de las Consultas Externas de Oftalmología.

## **Población a estudio**

Según los datos de Atención Primaria, una media del 41% de los pacientes en Granollers y del 49% de los pacientes en Mollet tenían el fondo de ojo explorado al menos una vez a lo largo de su enfermedad. El porcentaje era mucho menor que el deseado en el seguimiento de los pacientes diabéticos.

En una primera fase fue creado un programa de cribaje de la retinopatía diabética con la intención de explorar a un 60% de los diabéticos cada 2 años, y con incrementos de un 10% cada 2 años en el futuro. Según los datos estadísticos la población de riesgo en Vallès Oriental es aproximadamente de 13.295 personas. Cribar de un 60 a 80% de la población diabética cada dos años supondría explorar entre 3989 y 5318 pacientes anualmente. Los pacientes susceptibles de cribaje fueron identificados en los centros de Atención Primaria y remitidos a la cámara no midriática. Los médicos de cabecera proporcionaron la información acerca del tipo de diabetes, tiempo de evolución y el nivel de HbA<sub>1c</sub> en la última visita. El programa estaba dirigido a los pacientes no explorados previamente o cuyo cribaje había sido errático. Aquellas personas ya controladas en las Consultas Externas de Oftalmología por presentar la retinopatía diabética no eran susceptibles de cribaje (Tabla 4).

**Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión del programa de cribaje de la retinopatía diabética en el Vallès Oriental utilizando cámara no midriática**

<b>Criterios de inclusión:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2</li> <li>- pacientes no cribados nunca</li> <li>- pacientes sin una exploración del fondo del ojo en los últimos 2 años</li> </ul>
<b>Criterios de exclusión:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diabetes gestacional (a aquellas pacientes se les citaba de forma preferente en la Consulta Externa de Retina)</li> <li>- pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus</li> <li>- pacientes controlados en la Consulta Externa de Retina por presentar retinopatía diabética</li> <li>- pacientes en los que se realizó una exploración del fondo del ojo en el último año</li> <li>- pacientes con antecedentes de tratamiento con láser</li> </ul>

El Servicio Integrado de Oftalmología del Vallès Oriental comprende tres hospitales de la comarca: Hospital de Mollet, Hospital Asil de Granollers y el Hospital de Sant Celoni. Fue en estas tres localidades donde se realizó el cribaje. La cámara no midriática era itinerante y el tiempo de la estancia en cada localidad dependía de la población a cribar. Así pues, la cámara no midriática estuvo localizada en CAP Vallès II en Granollers del 2 de abril al 1 de noviembre (seis meses; en agosto el dispensario estaba cerrado), en las instalaciones conjuntas CAP Sant Celoni/ Hospital Sant Celoni del 2 de noviembre al 1 de diciembre (un mes), y en CAP Can Borrell en Mollet del 2 de diciembre al 1 de abril (cuatro meses). La distribución mensual se fue repitiendo cada año con pequeñas variaciones en el día del inicio y el final de cada periodo. Con esta medida se pretendía que los médicos de Atención Primaria de cada zona supieran cuándo estaba disponible la cámara en su localidad y pudieran, con margen de tiempo suficiente, remitir a los pacientes al cribaje. Las personas encargadas de realizar la exploración fueron los optometristas del Servicio de Oftalmología, tras un periodo de aprendizaje que comprendía las sesiones teóricas sobre la retinopatía diabética, sesiones sobre fotografía ocular y retiniana y, finalmente, sesiones sobre el funcionamiento de la cámara no midriática y el software correspondiente.

#### **La cámara no midriática**

En todos los pacientes se realizaron fotografías del fondo de ojo (los 45° grados centrados en la mácula, que incluían el disco óptico y arcadas vasculares) de alta resolución, utilizando la cámara no-midriática Canon CR6-45NM. La captura de las imágenes se realizaba en una habitación oscura, obteniendo de esta forma un diámetro pupilar suficiente. En ningún paciente se utilizó midriasis farmacológica. Las imágenes fueron comprimidas utilizando el formato JPEG y enviadas al ordenador conectado a la red interhospitalaria. Las dimensiones medias de una imagen típica eran de 3072 por 2048 píxeles, la resolución era de 72 píxeles por pulgada y el tamaño medio era de aproximadamente 500 kB por imagen. Se utilizó el

software "Eyecap-TM Digital Pro" para guardar, visualizar, y procesar las imágenes. Las imágenes se visualizaron en una pantalla de ordenador de 17 pulgadas y se utilizaron las funciones de claridad, contraste y zoom, cuando fue necesario, para mejorar la calidad de la visualización. Los oftalmólogos en el centro de referencia evaluaron las imágenes para la presencia de la retinopatía diabética y valoraron el grado de afectación. Los informes se generaron en el formato PDF (Portable Document Format) y se enviaron vía e-mail a los centros de Atención Primaria de donde procedían los pacientes. Siempre y cuando se utilizó Internet para mandar la información entre diferentes centros, ésta estaba codificada para proteger los datos.

### Clasificación de la retinopatía diabética

Basándose en la versión modificada de la clasificación Airlie House<sup>56</sup> y la propuesta International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales,<sup>20</sup> se establecieron los siguientes grados de severidad: no presencia de retinopatía diabética, retinopatía leve, moderada, severa y proliferativa. Se añadió la categoría de la fotocoagulación con láser previa. No se contempló la categoría del edema macular ya que la presencia del engrosamiento retiniano es imposible de detectar en las imágenes digitales no estereoscópicas. La presencia de exudados duros y/o microaneurismas a menos de 500  $\mu\text{m}$  de la fóvea se incluyó en los criterios de la retinopatía grave. Los ojos con microaneurismas y/o exudados que amenazaban la mácula se diagnosticaron de retinopatía moderada y si los microaneurismas y/o exudados estaban alejados de la mácula, se diagnosticó retinopatía leve.<sup>20</sup> No se diferenció entre microaneurismas y microhemorragias, puesto que esta diferenciación no afecta la clasificación y no cambia el grado de retinopatía. Si la afectación era asimétrica, el diagnóstico final iba acorde con el grado de retinopatía en el ojo más afectado. Las imágenes no valorables eran definidas como aquellas en las que las arteriolas del tercer orden no estaban claramente definidas o donde era visible menos del 75% de la retina.<sup>48</sup>

### Derivación al oftalmólogo

Todos los pacientes con la retinopatía moderada o superior fueron remitidos a la Consulta Externa de Retina dependiendo de la severidad:

Retinopatía moderada: visita antes de los 3 meses

Retinopatía grave: visita antes del mes

Retinopatía proliferativa: visita antes de las 2 semanas

Aquellos pacientes con retinopatía leve fueron citados para la cámara no midriática a los 12 meses.

Aquellos pacientes en los que se detectó una enfermedad ocular distinta a la retinopatía diabética (p. ej. sospecha de glaucoma, degeneración macular, trastornos vasculares, opacidad de medios, etc.) fueron remitidos al oftalmólogo para estudio.

En la visita a la Consulta Externa de Retina, en todos los pacientes se tomó la máxima agudeza visual corregida con la tabla de Snellen (Takagi Chart Proyector CP-30), la presión intraocular con tonómetro de aire (Full Auto Tonometer TX-F, Canon), se realizó la biomicroscopía (lámpara de hendidura Haag-Streit AT9000) y, posteriormente, la exploración del fondo del ojo bajo midriasis farmacológica (una gota de tropicamida dos veces con un intervalo de 15 minutos fue suficiente en la mayoría de los casos), en la lámpara de hendidura con una lente esférica de 78D (Volk). En aquellos pacientes donde se confirmó el diagnóstico de retinopatía grave o proliferativa y no presentaban contraindicaciones para realizar la angiografía fluoresceínica, se procedió a esta exploración para determinar la necesidad y el tipo de tratamiento con láser (Angiógrafo Canon CF-60UV). En los pacientes con retinopatía moderada se indicó la angiografía si había sospecha de isquemia periférica o edema macular. Si no, el paciente fue citado para una visita de control a los 6 meses. En aquellos pacientes en los que se confirmó la presencia de retinopatía grave o proliferativa, se realizó el tratamiento con láser argón (Visulas 532 S, Zeiss). La evolución de la enfermedad determinó el tratamiento posterior.

## Las fases del estudio

### Primera fase

En la primera fase se estudiaron las características demográficas y las relacionadas con la enfermedad en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, utilizando la información proporcionada por los médicos de Atención Primaria. Aquellos pacientes con diabetes tipo 1 y en los que no se disponía de la información acerca del tipo de diabetes fueron excluidos del estudio. El análisis estadístico descriptivo se presentó como media e intervalo de confianza (IC) para las variables cuantitativas y como porcentajes para las variables cualitativas. Además, se llevó a cabo un análisis comparativo entre varios grupos para comprobar si existían diferencias entre ellos (hombres- mujeres, diferentes grupos de tratamiento, tiempo de evolución y el control metabólico que presentaban).

### Segunda fase

En la segunda fase se llevó a cabo el estudio de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de las retinografías obtenidas mediante la cámara no midriática digital para el cribaje de la RD. A partir de 1 de abril de 2004 a 100 pacientes consecutivos con imágenes de la CNM de buena calidad se les realizó exploración del fondo del ojo de ambos ojos, bajo midriasis farmacológica, en la lámpara de hendidura, con una lente de 78D, de manera enmascarada. El mismo oftalmólogo se encargó de interpretar las retinografías y realizar la fundoscopia, la cual se consideró como el patrón de referencia ("gold standard"). El número de casos seleccionados se basó en criterios de

factibilidad: se decidió que el examen lo realizara un solo oftalmólogo con el fin de evitar sesgos y suponiendo una prevalencia del 12%, se consideró el número de 100 como suficiente para el análisis.

Asimismo se calculó el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la retinografía realizada con la cámara no midriática.

### Tercera fase

Posteriormente, se calculó la prevalencia de la RD, tanto en la población entera, como en diferentes subgrupos dependiendo del tipo de tratamiento, tiempo de evolución de la DM y el control metabólico. Para evitar posibles sesgos, se repitió el mismo análisis excluyendo a los pacientes tratados únicamente con dieta.

### Cuarta fase

En este apartado se analizaron los pacientes con imágenes no valorables. Se determinaron las causas de la calidad insuficiente de las imágenes en cada caso y se valoró si el paciente presentaba retinopatía diabética y en qué estadio. Se realizó un análisis descriptivo de la edad y sexo, tipo de diabetes, tiempo de duración de la enfermedad, tipo de tratamiento y control metabólico valorado como porcentaje de HbA<sub>1c</sub> en el último control. Posteriormente, se calculó la incidencia de la RD en los pacientes con midriasis refractaria a la oscuridad y la incidencia de la RD en los pacientes que presentaban cataratas. Se estudió si había diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos y el grupo con imágenes valorables.

El cribaje de la RD con la cámara no midriática se realizaba en los centros de Atención Primaria, en una habitación oscura, para obtener una midriasis suficiente para la toma de las retinografías. Si la calidad de las imágenes no era suficiente, los optometristas encargados de realizar las fotografías determinaban la causa de la baja calidad de la imagen e intentaban corregirla. Sin embargo, en algunos pacientes era imposible obtener retinografías de una calidad suficiente para la valoración por el oftalmólogo. Cabe destacar que en ningún caso se utilizaron los midriáticos. Los optometristas anotaban en la ficha del paciente las causas del fallo técnico y los pacientes eran remitidos a las Consultas Externas de Oftalmología. Como motivo de visita se anotaba "retinografías no valorables". A estos pacientes se les concertaba visita en el plazo máximo de tres meses. En el caso de no acudir a la visita, la secretaria del Servicio de Oftalmología les llamaba por teléfono y les citaba de nuevo, hasta tres veces.

En las CCEE se les realizaba la exploración oftalmológica completa incluyendo la agudeza visual, la presión intraocular y la biomicroscopía bajo midriasis, para determinar las causas del fallo técnico y valorar el grado de retinopatía. En los casos donde existía sospecha de isquemia periférica o de edema macular se realizaba la AGF para descartarlos. En los casos de catarata que dificultaba la exploración del fondo del ojo se procedía a la facoemulsificación con implante de lente intraocular (LIO) de forma preferente (antes de un mes) y se repetía la exploración del fondo del ojo al mes de la intervención quirúrgica.



Posteriormente, de forma retrospectiva y mediante la revisión de las historias clínicas, se estudiaron las características demográficas y de la DM en el grupo de los pacientes con imágenes no valorables, así como la prevalencia de la RD, y se comparó la prevalencia de la retinopatía diabética en ese grupo con el resto de la población estudiada para determinar si existen diferencias entre ellos y si la existencia de otras patologías oculares que hacen que las retinografías no sean valorables es un factor de riesgo para retinopatía diabética.

#### Quinta fase

En esta fase del estudio se analizó la relación entre la RD y sus posibles factores de riesgo.

#### Sexta fase

En la sexta fase del estudio, considerando la angiografía fluoresceínica como gold standard y comparando el diagnóstico de la cámara no midriática con el clínico y angiográfico se calculó la concordancia para los estadios de retinopatía diabética que podrían precisar tratamiento (moderada o superior).

Los pacientes con el diagnóstico de RD moderada o superior fueron remitidos al retinólogo. La derivación procedía del Centro de Atención Primaria al que pertenecía el paciente y era solicitada por el médico de cabecera. En la hoja de derivación constaba el motivo de la consulta y la prioridad asignada a cada paciente (en caso de las retinopatías moderada visita antes de los 3 meses, en caso de las retinopatías severas antes del mes y en caso de retinopatía proliferativa antes de las 2 semanas). Si el paciente no acudía a la visita, desde la Consultas Externas (CCEE) de Oftalmología se le avisaba por teléfono y se le concertaba otra cita, hasta tres veces.

En las CCEE a los pacientes se les realizaba una exploración oftalmológica completa, incluyendo estudio de la agudeza visual, toma de la presión intraocular, biomicroscopía y exploración del fondo del ojo bajo midriasis farmacológica (1 gota de tropicamida) con una lente de 78 D en la lámpara de hendidura. En aquellos pacientes que presentaban signos de isquemia periférica o edema macular se les realizó angiografía fluoresceínica (AGF) para confirmar el diagnóstico y valorar si había indicaciones del tratamiento con láser. Posteriormente, de forma retrospectiva, se comparó el diagnóstico de la CNM con el clínico y el angiográfico para cada ojo con RD moderada o superior y se calculó la concordancia entre la CNM y la fundoscopia y la concordancia entre la CNM y la AGF. Los ojos con retinografías no valorables o con signos de tratamiento con láser previo fueron excluidos del estudio, al igual que aquellos pacientes que no acudieron a la visita.

#### Séptima fase

Las imágenes de la cámara no midriática valoradas por los médicos que participaron en el programa fueron auditadas por un retinólogo no vinculado al Servicio para asegurar el control de calidad del programa. El especialista ajeno al Servicio revisó de forma

retrospectiva y enmascarada las retinografías de la CNM de todos los pacientes que participaron en el programa de cribaje de la RD entre 1 de abril de 2004 y 31 de diciembre de 2004. Esos diagnósticos fueron comparados con los realizados por cuatro oftalmólogos del Servicio: dos oftalmólogos generales y dos especialistas en retina. Utilizando la misma clasificación de la RD y comparando los diagnósticos, se calculó la concordancia (índice Kappa) para cada oftalmólogo.

Posteriormente, se estudió la exactitud de los diagnósticos de los cuatro oftalmólogos comparándolos con los del especialista externo para las retinopatías derivables (moderada o superior).

### Octava fase

De manera similar, se realizó un estudio de concordancia entre el diagnóstico realizado por dos optometristas entrenados para la interpretación de las retinografías con el de un especialista en retina. De manera retrospectiva, de la base de datos de 6907 pacientes con DM se escogieron al azar 804 pacientes y sus retinografías fueron analizadas y evaluadas de forma enmascarada para la presencia y grado de RD independientemente por dos optometristas entrenados para esa finalidad y el retinólogo. Las características de las imágenes y la clasificación de la RD utilizada son las mismas que descritas previamente. Se calculó la concordancia comparando el diagnóstico del optometrista 1 y optometrista 2 con el del retinólogo. Posteriormente, se estudió la exactitud de los diagnósticos de los dos optometristas comparándolos al especialista para las retinopatías moderadas o superiores.

### Novena fase

Finalmente, mediante el cálculo de los índices de funcionamiento de las Consultas Externas, se analizó el impacto del programa de cribaje en el funcionamiento de las Consultas Externas.

Se calculó el número de horas dedicadas al programa por parte de los optometristas y de los oftalmólogos y se comparó con el número hipotético de horas que habrían tenido que dedicar para explorar el mismo número de pacientes en las CCEE de Oftalmología. Posteriormente, se analizó cuántos pacientes y con qué diagnósticos fueron detectados mediante el programa. Sustrayendo en número de días dedicados realmente al programa del número de días hipotético se obtuvo el porcentaje de ahorro de tiempo que supuso el programa para el Servicio.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico de este trabajo se estructura en varias etapas no necesariamente coincidentes en todas las fases de resultados.

Así, en las fases 1, 3 y 4 se realizó un estudio descriptivo donde se presentan media e intervalo de confianza (IC) para las variables cuantitativas y la distribución de frecuencias para las variables categóricas.

Las fases 1, 4 y 5 comprenden análisis bivariados, utilizándose en este caso la prueba de independencia de la ji-cuadrada de Pearson o, en caso de incumplirse los criterios de aplicabilidad de ésta, el test exacto de Fisher. El nivel de significación estadística considerado fue del 5%.

Para la fase 2 se llevó a cabo un estudio de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) aplicando las reglas del teorema de Bayes. Asimismo se calculó la razón de verosimilitudes para la obtención de una medida de la utilidad de la prueba.

En la fase 5 se procedió a la valoración de posibles factores de riesgo para la RD mediante la aplicación de modelos logísticos. Ello permite un análisis multivariado del fenómeno cuantificando el efecto de cada variable ajustado por los demás. El nivel de significación estadística considerado fue del 5%. Los resultados de asociación se presentan en términos de razones de ventajitas (*odds ratios*) y razones de probabilidad.

Finalmente en las fases 6, 7 y 8 se hizo análisis de concordancia mediante el cálculo del Índice Kappa para variables ordinales (es decir: se tiene en cuenta que una discordancia entre la categoría 1 y 3, por ejemplo, es más grave que entre las categorías 1 y 2), según el método de Fleiss y Cohen.<sup>57</sup>

Los programas estadísticos utilizados fueron el paquete SPSS v.13, para los análisis uni, bi- y multivariados y el programa Epidat 3.1. para los análisis de concordancia y sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

# RESULTADOS

## Primera fase

### Población analizada

Durante el periodo del 1 de abril de 2004 hasta 31 de marzo de 2006 fueron cribados 5773 pacientes. De éstos, 5753 eran diabéticos y los restantes 20 habían sido remitidos a la cámara no midriática por otras enfermedades que la RD. De los pacientes con diabetes la mayoría (5228) presentaba DM tipo 2. 156 pacientes del tipo 1 fueron excluidos del estudio, además de otros 369 pacientes, de los cuales no tenemos información acerca del tipo de la diabetes.

### Análisis descriptivo

**Sexo y edad.** De los 5228 pacientes con DM tipo 2, 2752 (53,1%) eran hombres, y la media de la edad era de 64,6 años, IC (95%)=(64,3-64,9) (Fig. 23).

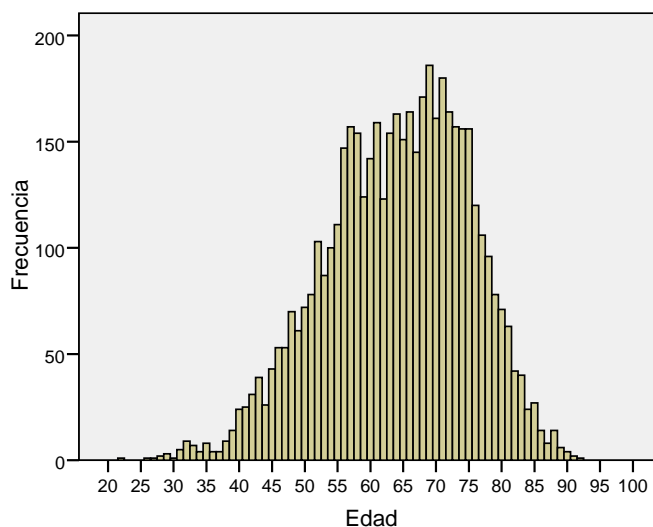


Fig. 23. Representación de la distribución de la edad de los pacientes en el grupo entero

### Datos de DM

**Tratamiento.** Según la información proporcionada por los médicos de cabecera, 1395 pacientes (26,7%) se trataban únicamente con la dieta, 3069 (58,7%) con antidiabéticos orales y 751 (14,4%) necesitaban la administración de insulina (Fig. 24).

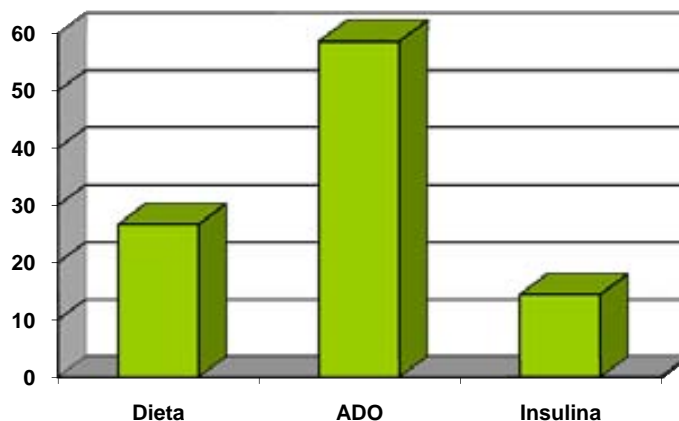


Fig. 24. Representación de la distribución del tipo de tratamiento

**Tiempo de evolución de DM.** 380 pacientes (7,3%) fueron derivados al cribaje tras menos de un año desde el diagnóstico de la diabetes, 1861 (35,7%) presentaban la enfermedad de entre uno y cinco años de evolución, 1327 (25,4%) tenían la diabetes desde hacía entre 5 y 10 años y, finalmente, 1648 (31,6%) pacientes padecían de la diabetes durante más de 10 años. La media del tiempo de la evolución era de 7,8 años, IC (95%)=(7,6-8,0), la mediana era de 5 años (Fig. 25).

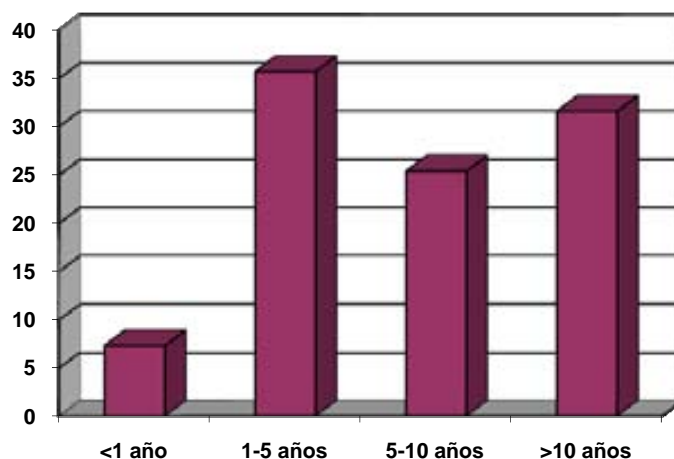


Fig. 25. La representación del tiempo de evolución de DM en la población estudiada

**Control metabólico.** La información sobre el nivel de la hemoglobina glicosilada estaba disponible sólo en 3671 pacientes (70,2%), de los cuales 1608 (43,8%) presentaban buen control metabólico (HbA<sub>1c</sub> menor de 6,5%), 1734 (47,2%) tenían los niveles de HbA<sub>1c</sub> entre

6,5 y 9%, con un control aceptable y en 329 (9%) pacientes, los niveles de la hemoglobina glicosilada eran mayores del 9%, lo cual significaba un mal control metabólico. El nivel medio de la HbA<sub>1c</sub> era del 6%. Los resultados están representados en la Figura 26.

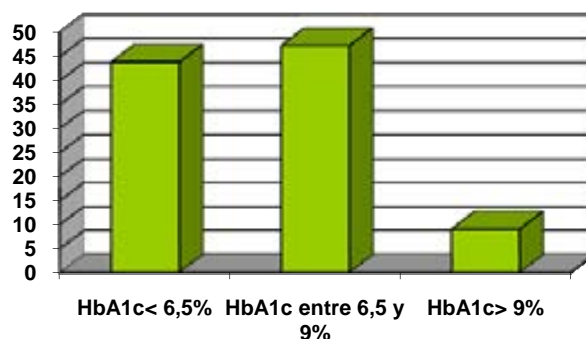


Fig. 26. La representación del control metabólico en la población estudiada

Las características de la población estudiada se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Las características de la población estudiada

Característica	Número	Porcentaje
<b>Sexo</b>		
Masculino	2752	53.1
Femenino	2435	46.9
<b>Edad</b>		
<51 años	462	10.6
51-69 años	2266	52.2
≥70 años	1611	37.1
<b>Nivel de HbA<sub>1c</sub> *</b>		
<6.5%	1608	43.8
6.5-9%	1734	47.2
>9%	329	9.0
<b>Tiempo evolución de DM</b>		
<1 año	380	7.3
1-4.9 años	1861	35.7
5-9.9 años	1327	25.4
≥10 años	1648	31.6
<b>Tratamiento</b>		
Dieta	1395	26.7
Antidiabéticos orales	3069	58.8
Insulina	751	14.4

\*La información sobre el nivel de la HbA<sub>1c</sub> estuvo disponible en 3671 pacientes (70.2%)

Existían diferencias significativas entre el grupo masculino y el femenino en referencia al tipo del tratamiento, edad y la duración de la enfermedad. Las mujeres eran mayores, tenían mayor tiempo de evolución de la diabetes y presentaban mayor porcentaje de tratamiento con insulina. No obstante, no había diferencias significativas del nivel de la HbA<sub>1c</sub> entre los dos grupos. (Tabla 6, Figuras 27, 28, 29 y 30).

**Tabla 6. Comparación entre los sexos en la población estudiada**

Característica	Hombres		Mujeres		p
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
<b>Edad</b>					
<51 años	283	12.3	179	8.8	<b>&lt;0.001</b>
51-69 años	1285	56	981	48	
≥70 años	727	31.7	884	43.2	
<b>Nivel HbA<sub>1c</sub></b>					
<6.5%	466	42.9	395	40.9	0.653
6.5-9%	519	47.8	478	49.5	
>9%	100	9.2	92	9.5	
<b>Tiempo evolución</b>					
<5 años	1065	46.4	787	38.5	<b>&lt;0.001</b>
5-9.9 años	585	25.5	530	25.9	
≥10 años	646	28.1	728	35.6	
<b>Tratamiento</b>					
Dieta	655	28.5	507	24.8	<b>&lt;0.001</b>
Hipoglucemiantes orales	1348	58.7	1192	58.3	
Insulina	292	12.7	347	17.0	

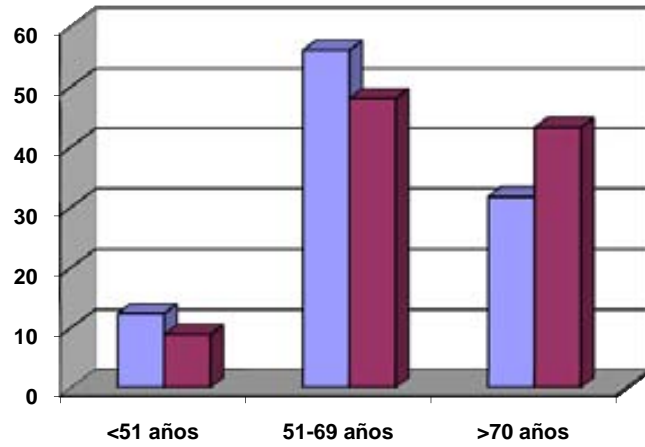


Fig. 27. Representación de la edad en el grupo de hombres y mujeres,  $p < 0.001$

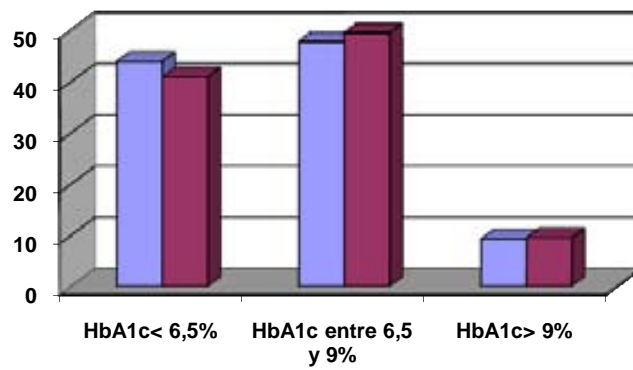


Fig. 28. Representación del control metabólico en el grupo de hombres y mujeres,  $p = 0.653$

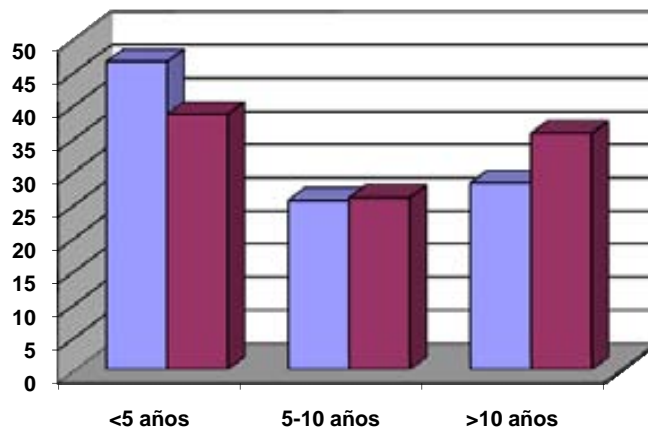


Fig. 29. Representación del tiempo de la evolución de DM entre los dos sexos,  $p < 0.001$



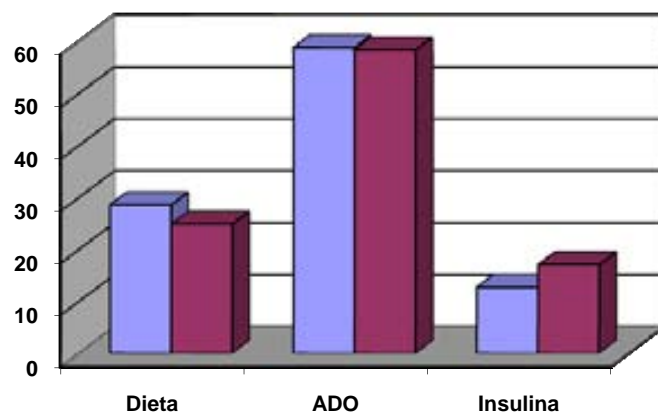


Fig. 30. Representación de los diferentes tipos de tratamiento entre los dos sexos,  $p < 0.001$

Como era de esperar, había diferencias significativas entre los diferentes grupos de tratamiento. Los pacientes tratados con insulina eran mayores, con el mayor tiempo de evolución de la diabetes y, a pesar de la administración de insulina, con peor control metabólico. Además, en el grupo de los pacientes insulino dependientes había una mayor proporción de mujeres. (Tabla 7, Figuras 31, 32, 33 y 34).

Tabla 7. Comparación entre diferentes grupos de tratamiento

Característica	Dieta		Antidiabéticos orales		Insulina		p
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
<b>Sexo</b>							
Masculino	767	55.5	1638	53.7	339	45.6	<0.001
Femenino	614	44.5	1412	46.3	404	54.4	
<b>Edad</b>							
<51 años	186	13.4	315	10.3	82	10.9	<0.001
51-69 años	755	54.2	1602	52.2	373	49.7	
≥70 años	451	32.4	1150	37.5	296	39.4	
<b>Nivel HbA<sub>1c</sub></b>							
<6.5%	641	67.7	847	38.4	117	23.0	<0.001
6.5-9%	279	29.5	1148	52.0	304	59.7	
>9%	27	2.9	213	9.6	88	17.3	
<b>Tiempo evolución</b>							
<5 años	1010	72.5	1137	37.1	93	12.4	<0.001
5-9.9 años	231	16.6	956	31.2	140	18.6	
≥10 años	153	11.0	974	31.8	518	69.0	

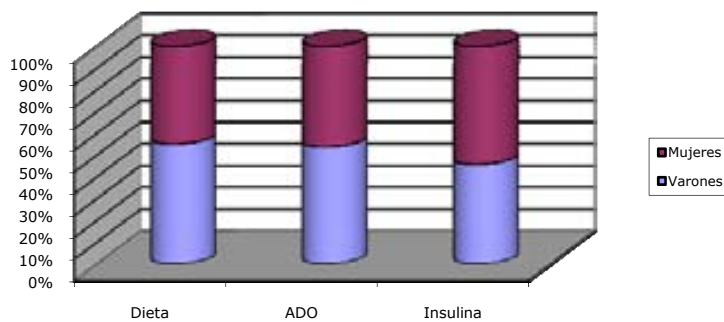


Fig. 31. Representación de la distribución de los sexos en diferentes grupos de tratamiento,  $p < 0.001$

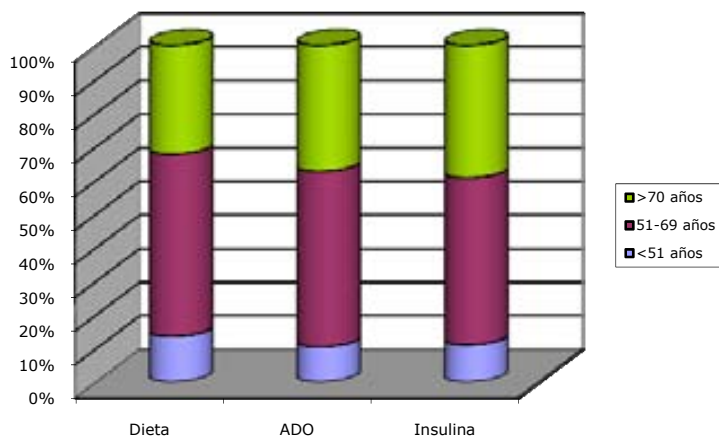


Fig. 32. Representación de la distribución de la edad en diferentes grupos de tratamiento,  $p < 0.001$

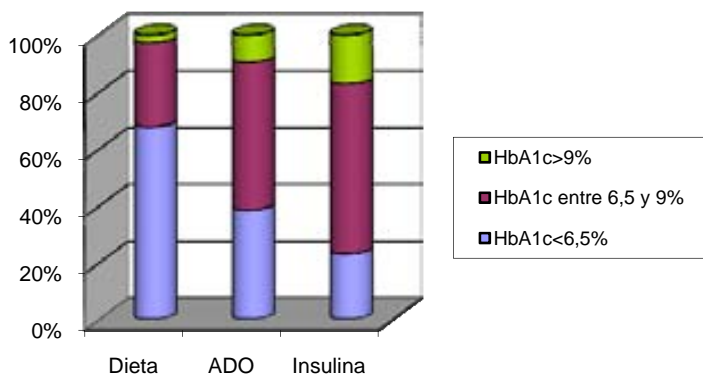


Fig. 33. Representación del control metabólico de los pacientes dependiendo del tipo de tratamiento,  $p < 0.001$

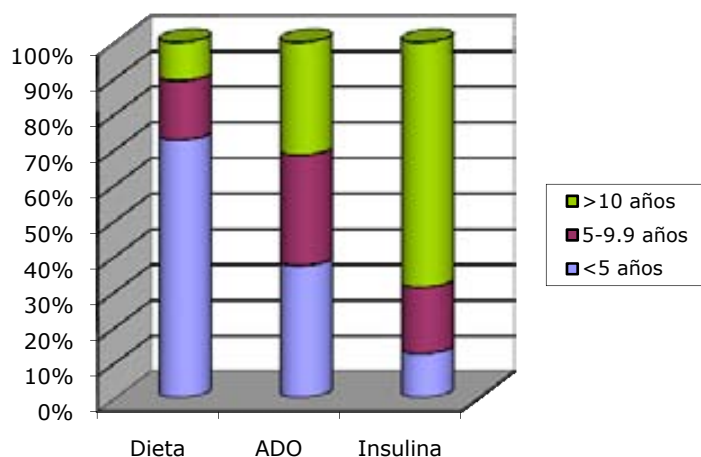


Fig. 34. Representación de la distribución del tiempo de la evolución de DM en diferentes grupos de tratamiento,  $p < 0.001$

### Segunda fase

#### Estudio de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las retinografías de la CNM digital para el cribaje de la RD

De los 100 pacientes escogidos al azar con retinografías de la CNM de buena calidad y en los que se realizó exploración del fondo del ojo bajo midriasis farmacológica en la lámpara de hendidura con una lente de 78D, 15 habían sido correctamente diagnosticados con la CNM, hubo un paciente que presentaba retinopatía leve en la biomicroscopía y no había sido detectado y, en otro caso, el diagnóstico de retinopatía leve resultó ser debido a un artefacto. Los resultados se resumen en la Tabla 8.

**Tabla 8. La distribución de los diagnósticos de la cámara no midriática utilizando como patrón la exploración del fondo del ojo bajo midriasis (gold standard)**

Cámara no midriática	Fondo del ojo bajo midriasis		Total
	RD (+)	No RD (-)	
RD (+)	15 (VP)	1 (FP)	16
No RD (-)	1 (FN)	83 (VN)	84
Total	16	84	100

La sensibilidad es la proporción de los verdaderos positivos correctamente identificados mediante la exploración y en este caso fue del 93,8%, IC(95%)=78,76%-100%.

La especificidad es la proporción de los verdaderos negativos correctamente identificados mediante la exploración y fue del 98,9% IC(95%)=95,89%-100%.

El valor predictivo positivo (VPP) es la proporción de pacientes con resultado positivo que han sido correctamente diagnosticados y para la prevalencia de la RD del 16% (en la muestra estudiada) fue 0,94 IC(95%)=0,79-1,00.

Finalmente, el valor predictivo negativo es la proporción de pacientes con resultado negativo correctamente diagnosticados y para la prevalencia de la RD del 16% fue 0,99 IC(95%)=0,96-1,00.

La prevalencia puede ser interpretada como la probabilidad antes de la prueba que el sujeto presenta la enfermedad, también conocida como la probabilidad de la enfermedad a priori. Los valores predictivos positivo y negativo son las mismas probabilidades de los sujetos que han dado positivo o negativo en la prueba y se conocen como probabilidades a posteriori. La diferencia entre las probabilidades a prior y a posteriori es una de las formas de valorar la utilidad de la prueba.

Para cualquier resultado de la prueba podemos comparar la probabilidad de obtener ese resultado si el paciente realmente presentara la enfermedad con la correspondiente probabilidad de estar sano. El ratio de esas probabilidades se denomina *likelihood ratio* (razón de verosimilitudes) y se calcula como sensibilidad/ (1-especificidad).

Para la cámara no midriática la prevalencia de la RD era de 0,16, pues las odds a priori de tenerla eran de 0,19 (0,16/(1-0,16)). El *Likelihood ratio* era de 93,8 (0,938/1-0,989). Las odds a posteriori de tener la enfermedad, si el resultado de la prueba es positivo, son las odds a priori multiplicadas por el *likelihood ratio*, por tanto las posibilidades de presentar la RD con el resultado positivo en la cámara no midriática eran de 17,8.

Un alto *likelihood ratio* puede indicar que la prueba es útil, pero eso no implica que el resultado positivo sea definitivo.

### Tercera fase

#### Prevalencia de la retinopatía diabética en la población estudiada

En 233 (4,5%) pacientes una o ambas retinografías no pudieron ser valoradas por una calidad insuficiente de la imagen. Además, en 84 pacientes (1,6%) había evidencia del tratamiento previo con láser. De los pacientes restantes, 4322 (82,8%) no presentaban signos de retinopatía diabética; 419 (8%) presentaban retinopatía leve; 102 (2%) moderada; 53 pacientes (1%) severa y en 4 pacientes (0,1%) se hallaron signos de retinopatía proliferativa. En total: el 11,9% de la población cribada mostraba algún tipo de retinopatía diabética. (Tabla 9 y Figura 35).

**Tabla 9. Prevalencia de la RD en la población analizada**

Grado retinopatía	Número	Porcentaje	Porcentaje válido
No signos RD	4322	82.8	88.1
RDNP leve	419	8.0	8.6
RDNP moderada	102	2.0	2.1
RDNP severa	53	1.0	1.1
RD proliferativa	4	0.1	0.1
Tto con láser	84	1.6	-
No valorable	233	4.5	-
<b>Total</b>	<b>5217</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>

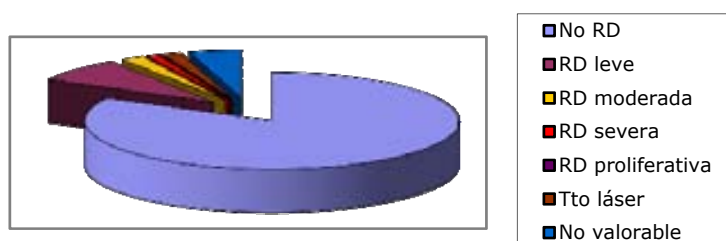


Fig. 35. Representación de la prevalencia de diferentes estadios de RD en el grupo estudiado

En el grupo tratado con dieta, el 93.3% de los pacientes no presentaba signos de retinopatía, mientras que en el grupo tratado con insulina sólo el 55.1% fueron diagnosticados como aparentemente normales. El grupo de los antidiabéticos orales (ADO) se situó en medio, con el 85.2% de los pacientes diagnosticados como normales.

Del grupo de los pacientes explorados en menos de un año desde el momento del diagnóstico de DM, el 90.3% no presentaba lesiones de retinopatía mientras que en el grupo de entre uno y cinco años de evolución el 91.7%, entre cinco y diez años el 85.9% y en el grupo de más de diez años de evolución el 69.0% de los pacientes no presentaban signos de retinopatía.

En el grupo de los pacientes con niveles de HbA<sub>1c</sub> menores del 6.5%, el 87.9% no presentaba lesiones, mientras que en el grupo de mal control metabólico (HbA<sub>1c</sub> mayor del 9%) el porcentaje de los pacientes diagnosticados como normales fue del 73.4% (Tabla 10).

**Tabla 10. Porcentaje de pacientes con el grado de retinopatía en el peor ojo dependiendo del nivel de HbA<sub>1c</sub>, tiempo de evolución de DM y tratamiento en el grupo general**

Grado de retinopatía	No signos RD	RDNP leve	RDNP moderada	RDNP severa	RD prolif.	No valorable	Tto con láser	No
<b>Total</b>	<b>82.8</b>	<b>8.0</b>	<b>2.0</b>	<b>1.0</b>	<b>0.1</b>	<b>4.5</b>	<b>1.6</b>	<b>5217</b>
<b>Nivel Hb1Ac</b>								
<6.5%	87.9	5.5	1.4	0.8	0.1	3.4	0.9	1606
6.5-9%	81.3	10.2	1.6	0.9	0	4.4	1.6	1731
>9%	73.4	14.1	3.7	1.5	0	4.0	3.4	327
<b>Tiempo de evolución</b>								
<1 año	90.3	4.5	0.5	0.3	0	4.2	0.3	380
1-4.9 años	91.7	4.2	0.8	0.3	0.1	2.8	0.2	1857
5-9.9 años	85.9	6.8	1.7	0.8	0.1	3.9	0.9	1324
≥10 años	69.0	14.0	3.8	2.1	0.1	6.9	4.1	1645
<b>Tratamiento</b>								
Dieta	93.3	3.7	0.2	0	0	2.9	0	1393
ADO	85.2	7.2	1.8	0.7	0.1	4.0	1.0	3061
Insulina	55.1	19.5	5.5	4.1	0.1	9.3	6.4	750

Al excluir del estudio a los pacientes tratados previamente con láser y los que presentaban imágenes no valorables, la prevalencia de la RD aumentó ligeramente (Tabla 11).

**Tabla 11. Porcentaje de pacientes con el grado de retinopatía en el peor ojo dependiendo del nivel de HbA<sub>1c</sub>, tiempo de evolución de DM y tratamiento en el grupo general, eliminando los tratados con láser y los no valorables**

Grado de retinopatía	No signos RD	RDNP leve	RDNP moderada	RDNP severa	RD prolif.	Cualquier RD	No
<b>Total</b>	<b>88.1</b>	<b>8.6</b>	<b>2.1</b>	<b>1.1</b>	<b>0.1</b>	<b>11.9</b>	<b>4899</b>
<b>Nivel Hb1Ac</b>							
<6.5%	92.1	5.7	1.4	0.8	0	7.9	1537
6.5-9%	87.0	10.2	1.8	0.9	0.1	13.0	1627
>9%	76.5	17.1	4.7	1.7	0	23.5	303
<b>Tiempo de evolución</b>							
<1 año	94.5	4.7	0.6	0.3	0	5.5	363
1-4.9 años	94.7	4.4	0.7	0.3	0.1	5.3	1801
5-9.9 años	90.2	7.1	1.8	0.8	0.1	9.8	1260
≥10 años	78.0	15.8	4.2	1.9	0.1	22.0	1464
<b>Tratamiento</b>							
Dieta	96.0	3.8	0.2	0	0	4.0	1353
ADO	89.6	7.4	2.2	0.7	0.1	11.4	2908
Insulina	67.5	23.9	5.1	3.6	0.1	32.5	632

Los mismos de datos se presentan en las Figuras 36, 37 y 38.

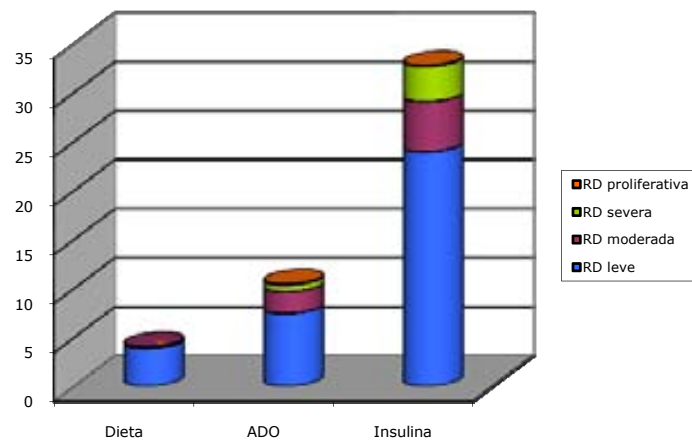


Fig. 36. Representación de la prevalencia de diferentes estadios de RD en función del tipo de tratamiento de DM

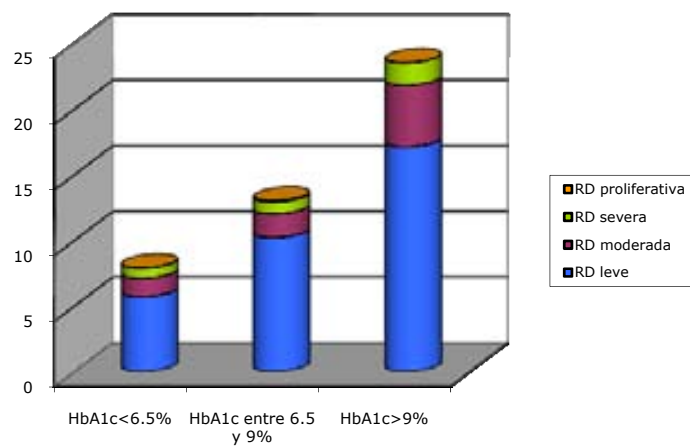


Fig. 37. Representación de la prevalencia de diferentes estadios de la RD en función del control metabólico

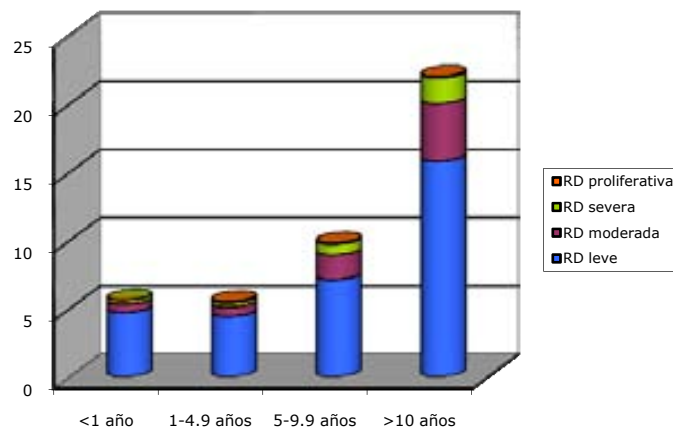


Fig. 38. Representación de la prevalencia de diferentes estadios de la RD en función del tiempo de evolución de DM



La Figura 39 demuestra la relación entre el tiempo de evolución de DM y la prevalencia de RD y sus formas más severas, en el grupo tratado con antidiabéticos orales y con insulina.

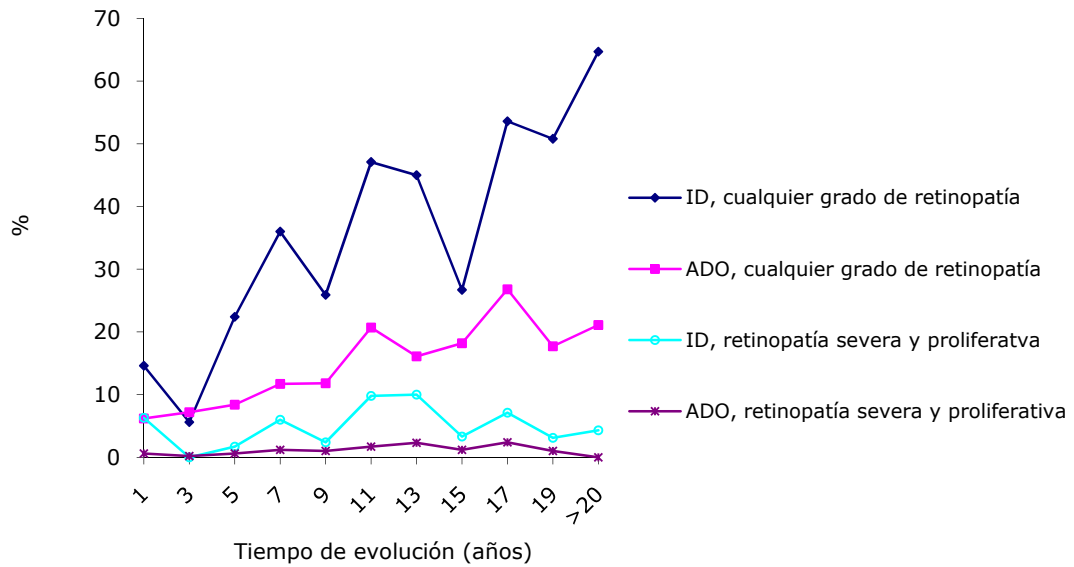


Fig. 39. Prevalencia de la retinopatía diabética y de sus formas más severas comparada con el tiempo de evolución en pacientes insulino dependientes y tratados con ADO

En esta figura podemos observar ciertas tendencias. La más llamativa es el aumento de la prevalencia de la RD (de cualquier grado) con el tiempo de evolución de la DM en los pacientes insulino dependientes. La curva es claramente ascendente, aunque irregular. Un aumento de la prevalencia de la RD, aunque menos pronunciado, se puede observar en los pacientes tratados con antidiabéticos orales.

### Análisis del grupo tratado farmacológicamente, excluyendo los pacientes tratados únicamente con dieta

Para evitar un posible sesgo causado por un alto porcentaje de pacientes tratados únicamente con dieta (1395 pacientes (26,7%)), se realizaron los mismos cálculos excluyendo a este grupo. No había diferencias significativas entre la población entera y los pacientes que necesitaban tratamiento farmacológico en lo que se refiere a las características demográficas. Sin embargo, el grupo sin los pacientes tratados con dieta presentaba mayor tiempo de evolución de la diabetes y los niveles de HbA<sub>1c</sub> más altos (Tabla 12). La distribución de la edad en este grupo de pacientes se refleja en la Figura 40.

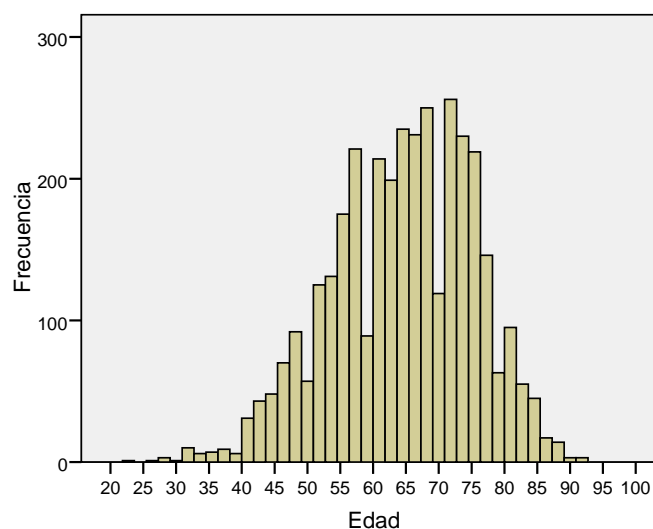


Fig. 40. Distribución de la edad en el grupo de los pacientes que precisaban tratamiento farmacológico

**Tabla 12. Comparación de los datos demográficos y acerca de DM entre la población estudiada y el grupo tratado farmacológicamente**

Característica	Población entera		Grupo tratado con dieta excluido	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
<b>Sexo</b>				
Masculino	2752	53.1	1977	52.1
Femenino	2435	46.9	1816	47.9
<b>Edad</b>				
<51 años	462	10.6	308	9.7
51-69 años	2266	52.2	1643	51.7
≥70 años	1611	37.1	1226	38.6
<b>Nivel de HbA<sub>1c</sub>*</b>				
<6.5%	1608	43.8	964	35.5
6.5-9%	1734	47.2	1452	53.4
>9%	329	9.0	301	7.9
<b>Tiempo de evolución de DM</b>				
<1 año	380	7.3	128	3.4
1-4.9 años	1861	35.7	1102	28.9
5-9.9 años	1327	25.4	1096	28.7
≥10 años	1648	31.6	1492	39.1
<b>Tratamiento</b>				
Dieta	1395	26.7	0	0
Antidiabéticos orales	3069	58.8	3069	80.3
Insulina	751	14.4	751	19.7

\*La información sobre el nivel de la HbA<sub>1c</sub> estuvo disponible en 3671 pacientes (70.2%)

La prevalencia de la retinopatía diabética en el grupo tratado farmacológicamente aumentó del 11,9% al 14,6% (Tabla 13 y Figura 41).

**Tabla 13. Número y porcentaje de pacientes con retinopatía diabética en el peor ojo en el grupo entero y excluyendo los pacientes tratados con dieta**

Grado retinopatía	Grupo entero			Excluidos pacientes tratados con dieta		
	Número	%	% válido	Número	%	% válido
No signos RD	4322	82.8	88.1	3022	79.3	85.4
RDNP leve	419	8.0	8.6	365	9.6	10.3
RDNP moderada	102	2.0	2.1	96	2.5	2.7
RDNP severa	53	1.0	1.1	52	1.4	1.5
RD proliferativa	4	0.1	0.1	4	0.1	0.1
Tto con láser	84	1.6	-	79	2.1	-
No valorable	233	4.5	-	193	5.1	-
<b>Total</b>	<b>5217</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>3811</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>

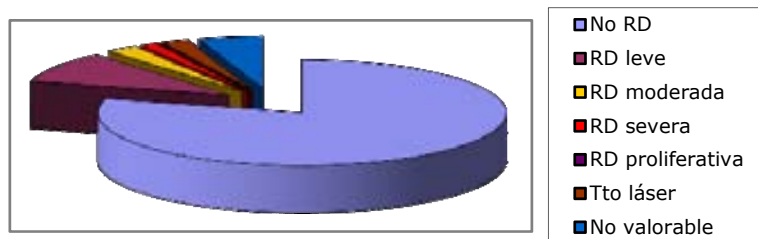


Fig. 41. Representación de la prevalencia de diferentes estadios de RD en los pacientes tratados con ADO y/o insulina

En cuanto se refiere al grado de afectación por la RD dependiendo del nivel de la Hb1Ac y el tiempo de evolución, se objetivaron unas tendencias muy similares al grupo general (Tabla 14).

**Tabla 14. Porcentaje de pacientes con el grado de retinopatía en el peor ojo dependiendo del nivel de HbA<sub>1c</sub>, tiempo de evolución de DM y tratamiento en el grupo de pacientes que requieren tratamiento farmacológico**

Grado de retinopatía	No signos RD	RDNP leve	RDNP moderada	RDNP severa	RD prolif.	No valorable	Tto con láser	No
<b>Total</b>	<b>79.3</b>	<b>9.6</b>	<b>2.5</b>	<b>1.4</b>	<b>0.1</b>	<b>5.1</b>	<b>2.1</b>	<b>3811</b>
<b>Nivel Hb1Ac</b>								
<6.5%	84.6	6.5	2.3	1.3	0.1	3.8	1.3	963
6.5-9%	79.3	11.3	1.8	1.0	0	4.7	1.9	1449
>9%	71.9	15.4	3.7	1.7	0	3.7	3.7	299
<b>Tiempo de evolución</b>								
<1 año	88.3	4.7	1.6	0.8	0	4.7	0	128
1-4.9 años	90.3	4.7	1.1	0.5	0.1	3.0	0.3	1099
5-9.9 años	84.5	7.5	1.9	1.0	0.1	4.0	1.0	1094
≥10 años	66.6	15.1	4.1	2.3	0.1	7.4	4.4	1489
<b>Tratamiento</b>								
ADO	85.2	7.2	1.8	0.7	0.1	4.0	1.0	3061
Insulina	55.1	19.5	5.5	4.1	0.1	9.3	6.4	750

Al igual que en el grupo general, al excluir del análisis a los pacientes tratados previamente con láser y con imágenes no valorables, cambiaron los valores de prevalencia de la RD en diferentes grupos (Tabla 15).

**Tabla 15. Porcentaje de pacientes con el grado de retinopatía en el peor ojo dependiendo del nivel de HbA<sub>1c</sub>, tiempo de evolución de DM y tratamiento en el grupo de pacientes que requieren tratamiento farmacológico, excluyendo a los tratados con láser y los no valorables**

Grado de retinopatía	No RD	RDNP leve	RDNP moderada	RDNP severa	RD prolif.	Cualquier RD	No
<b>Total</b>	<b>85.4</b>	<b>10.3</b>	<b>2.7</b>	<b>1.5</b>	<b>0.1</b>	<b>14.6</b>	<b>3539</b>
<b>Nivel Hb1Ac</b>							
<6.5%	92.1	5.4	1.3	1.1	0	7.9	611
6.5-9%	84.6	12.5	1.9	0.9	0	15.4	1053
>9%	75.9	17.9	4.0	2.2	0	24.1	224
<b>Tiempo de evolución</b>							
<1 año	92.6	4.9	1.6	0.8	0	7.4	122
1-4.9 años	93.6	4.8	1.0	0.5	0.1	6.4	1058
5-9.9 años	89.0	7.8	2.1	1.0	0.1	11.0	1038
≥10 años	76.1	17.2	4.6	2.1	0.1	23.9	1303
<b>Tratamiento</b>							
ADO	89.6	7.4	2.2	0.7	0.1	10.4	2910
Insulina	67.5	23.9	5.1	3.6	0.0	32.5	612

### Tiempo de evolución de DM

Del grupo de los pacientes explorados en menos de un año desde el momento del diagnóstico de DM, el 7.4% presentaba lesiones de retinopatía mientras que en el grupo de entre uno y cinco años de evolución el 6.4%, entre cinco y diez años el 11% y en el grupo de más de diez años de evolución el 23.9% de los pacientes presentaban algún grado de retinopatía. Los resultados están representados en la Figura 42.

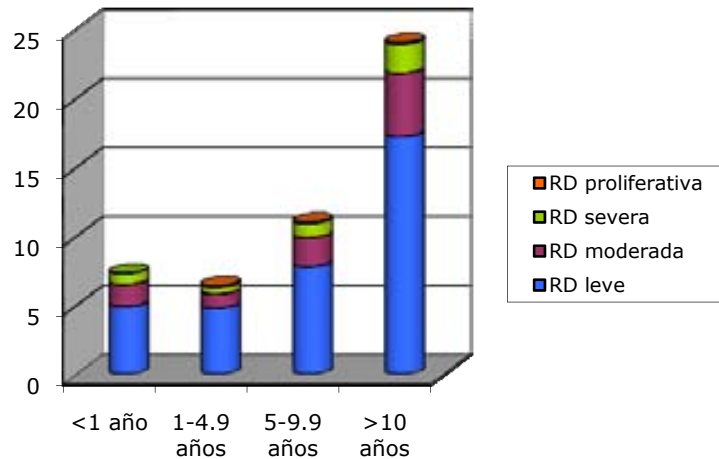


Fig. 42. Representación de la prevalencia de diferentes estadios de la RD en función del tiempo de evolución de DM en los pacientes en tratamiento farmacológico

### Control metabólico

En el grupo de los pacientes con niveles de HbA<sub>1c</sub> menores del 6.5%, el 7,9% presentaba lesiones de RD, mientras que en el grupo de mal control metabólico (HbA<sub>1c</sub> mayor del 9%) el 24.1% de los individuos sufría algún grado de RD. En el grupo de niveles de HbA<sub>1c</sub> entre 6,5 y 9% la prevalencia de la RD era de 15.4% (Figura 43).

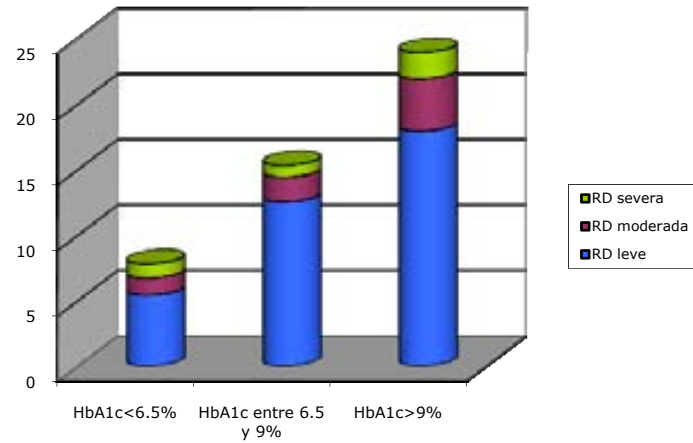


Fig. 43. Representación de la prevalencia de diferentes estadios de la RD en función del control metabólico en pacientes que precisaban tratamiento farmacológico de DM

**Tipo de tratamiento**

Entre los pacientes tratados con antidiabéticos orales la prevalencia de la RD era de 10.4%, mientras que de los individuos tratados con insulina el 32.5% presentaba lesiones típicas de la RD (Figura 44).

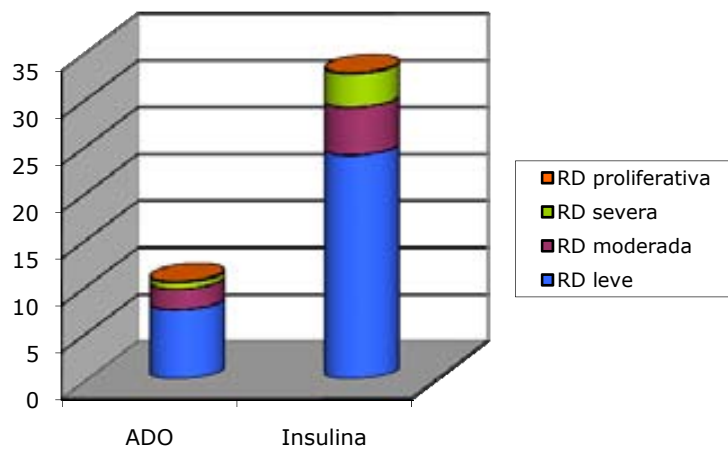


Fig. 44. Representación de la prevalencia de diferentes estadios de RD en función del tipo de tratamiento de DM



## Cuarta fase

### Estudio de los pacientes con las imágenes no valorables

De los 233 pacientes diabéticos tipo 2 con retinografías no valorables remitidos a las Consultas Externas de Oftalmología, a la visita acudieron 206 individuos (88,4%). Las restantes 27 personas (11,6%) nunca se presentaron a pesar de reiterados avisos. De éstas, 18 (66,7%) presentaban durante el cribaje miosis refractaria a la oscuridad y en los 9 casos (33,3%) restantes la causa del fallo técnico no estaba determinada. Finalmente, fueron estudiados 410 ojos de 206 pacientes.

### Datos demográficos

111 (47,6%) pacientes eran varones y la media de la edad era de 76,8 años.

### Datos de DM

Todos los pacientes presentaban DM tipo 2 y la media del tiempo de evolución era de 11,6 años. 35 (16,3%) pacientes realizaban tratamiento únicamente con la dieta, mientras que 117 (54,4%) individuos precisaban tratamiento oral y otros 63 (29,3%) la administración de la insulina para el control de la glucemia. El nivel medio de la HbA<sub>1c</sub> era de 6,8%.

### Comparación entre los grupos masculino y femenino de los pacientes con imágenes no valorables

En el grupo con imágenes de buena calidad se habían encontrado diferencias significativas entre el grupo masculino y el femenino en referencia al tipo del tratamiento, edad y la duración de la enfermedad. Las mujeres eran mayores, tenían mayor tiempo de evolución de la diabetes y presentaban mayor porcentaje de tratamiento con insulina. No obstante, no había diferencias significativas del nivel de la HbA<sub>1c</sub> entre los dos grupos (Tabla 6).

En el grupo con imágenes no valorables las tendencias eran muy similares, sin embargo, debido a número reducido de casos, no llegaron a ser estadísticamente significativas (Tabla 16).

Tabla 16. Comparación entre sexos en el grupo de pacientes con imágenes no valorables

Característica	Hombres		Mujeres		p
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
<b>Edad</b>					
<51 años	1	0.9	0	0	0.125
51-69 años	34	30.9	25	21.0	
≥70 años	75	68.2	94	79.0	
<b>Nivel HbA<sub>1c</sub></b>					
<6.5%	15	32.6	25	54.3	0.102
6.5-9%	27	58.7	19	41.3	
>9%	4	8.7	2	4.3	
<b>Tiempo evolución</b>					
<5 años	31	29.5	27	25.0	0.161
5-9.9 años	29	27.6	21	19.4	
≥10 años	45	42.9	60	55.6	
<b>Tratamiento</b>					
Dieta	20	19.0	15	13.9	0.426
Hipoglucemiantes orales	58	55.2	58	53.7	
Insulina	27	25.7	35	32.4	

Las Figuras 45, 46, 47 y 48 representan los mismos datos:

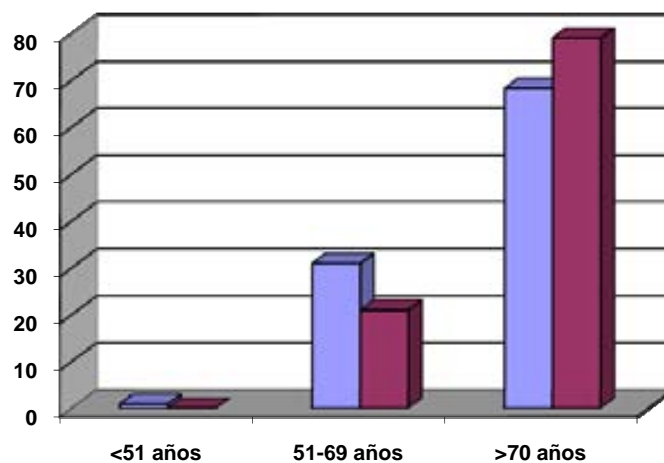


Fig. 45. Representación de la edad en el grupo de hombres y mujeres, p<0.001

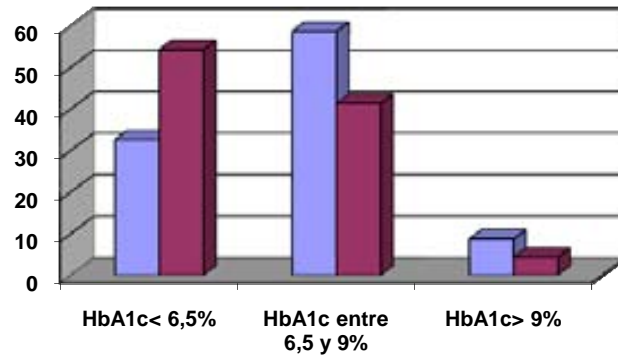


Fig. 46. Representación del control metabólico en el grupo de hombres y mujeres,  $p=0.102$

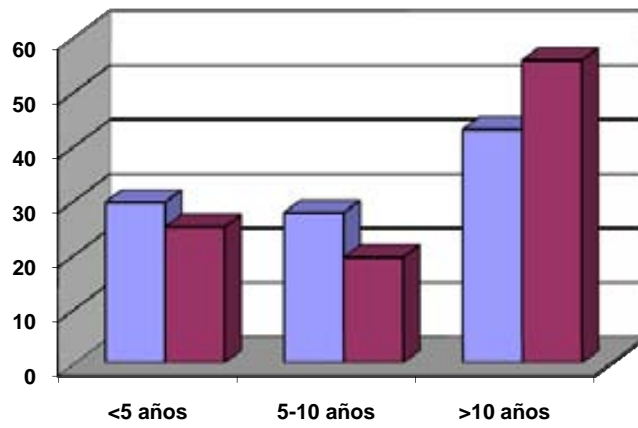


Fig. 47. Representación del tiempo de la evolución de DM entre los dos sexos,  $p<0.001$

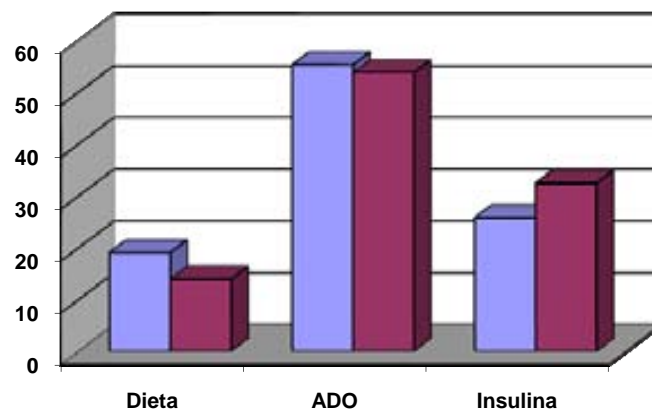


Fig. 48. Representación de los diferentes tipos de tratamiento entre los dos sexos,  $p<0.001$

### Prevalencia de la retinopatía diabética en los pacientes con imágenes no valorables

De los 206 pacientes que acudieron a la consulta y pudieron ser estudiados, 25 (12,1%) presentaban retinopatía diabética leve, 5 pacientes (2,4%) moderada, 9 (4,4%) severa y 3 (1,5%) proliferativa. Además, 6 personas (2,9%) habían sido tratadas con láser. Los restantes 158 individuos (76,7%) no presentaban signos de retinopatía diabética. En total, la prevalencia de la RD en el grupo de pacientes con las imágenes no valorables era del 20,4%, observándose una diferencia significativa con la prevalencia de la RD en el grupo con las imágenes de buena calidad (Figura 49).

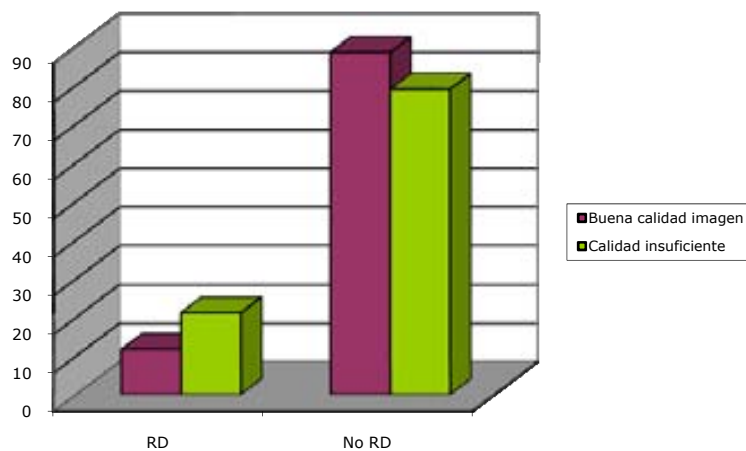


Fig. 49. La prevalencia de la RD en el grupo de imágenes de buena calidad y en el grupo de calidad insuficiente,  $p < 0,001$

### Causas del fallo técnico

La causa más frecuente de la insuficiente calidad de la imagen fue la miosis refractaria a la oscuridad, que presentaban 145 (64,2%) pacientes. La opacidad de medios fue la segunda causa del fallo técnico, con 81 individuos (35,8%) que presentaban cataratas, 6 (2,7%) opacidad de la cápsula posterior tras la facoemulsificación, 4 (1,8%) leucomas corneales y otros 4 (1,8%) hialosis asteroide. En 7 pacientes (3,1%) fue imposible obtener retinografías de calidad debido a la falta de colaboración, sobre todo, al temblor (Figura 50).



Fig. 50. Representación de la distribución de las causas de la insuficiente calidad de las imágenes.

## Análisis de los pacientes con miosis refractaria a la oscuridad

### Datos demográficos

Del grupo de los 145 pacientes donde la causa del fallo técnico había sido la miosis refractaria a la oscuridad, 75 eran varones (51,7%) y la media de la edad fue de 75,3 años. La distribución de la edad de los pacientes de este grupo está representada en la Figura 51.

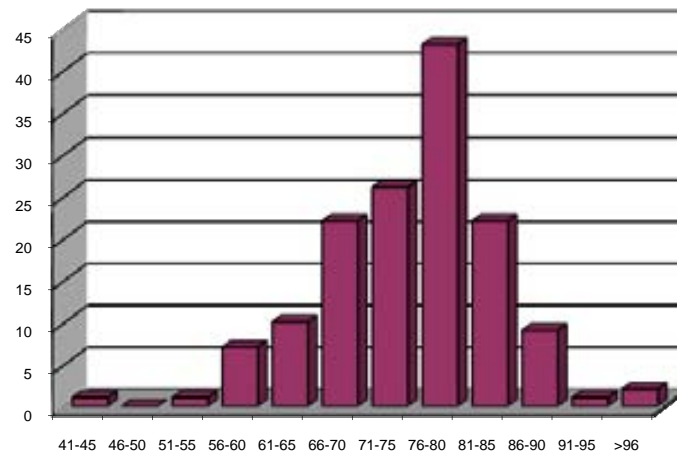


Fig. 51. La distribución de la edad de los pacientes con miosis refractaria a la oscuridad.

### Datos de DM

La media del tiempo de evolución de DM era de 11,2 años. El 16,3% de los pacientes seguían el tratamiento de DM únicamente con la dieta, el 54,1% con antidiabéticos orales y el 29,6% requerían la administración de insulina. La media del nivel de la HbA<sub>1c</sub> era de 6,9%.

Las características epidemiológicas y los datos de DM de los pacientes con miosis refractaria a la oscuridad y su comparación con el grupo de pacientes con imágenes de buena calidad están representados en la Tabla 17. Observamos que los pacientes que presentaban miosis refractaria a la oscuridad eran mayores que el grupo de buena calidad de imágenes, tenían mayor tiempo de evolución de la diabetes y mayor porcentaje de pacientes tratados con insulina. Sin embargo, no había diferencias significativas del control metabólico entre los dos grupos.

**Tabla 17. Comparación de las características de los pacientes del grupo con imágenes de buena calidad con los pacientes que presentaban miosis refractaria a la oscuridad**

Característica	Grupo con imágenes de buena calidad		Grupo con miosis refractaria a la oscuridad		p
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
<b>Sexo</b>					
Masculino	2752	53,1	75	51,7	0,800
Femenino	2435	46,9	70	48,3	
<b>Edad</b>					
<51 años	462	10,6	3	2,0	<0,001
51-69 años	2266	52,2	39	26,9	
≥70 años	1611	37,1	103	71,0	
<b>Nivel HbA<sub>1c</sub></b>					
<6.5%	1608	43,8	26	43,3	0,963
6.5-9%	1734	47,2	28	46,7	
>9%	329	9,0	6	10,0	
<b>Tiempo evolución</b>					
<5 años	2241	43,0	45	32,6	0,001
5-9.9 años	1327	25,4	28	20,3	
≥10 años	1648	31,6	65	47,1	
<b>Tratamiento</b>					
Dieta	1395	26,7	24	16,3	<0,001
Hipoglucemiantes orales	3069	58,8	78	54,1	
Insulina	751	14,4	43	29,6	

### La agudeza visual

La agudeza visual (AV) mediana era de 0,7. En los pacientes que presentaban miosis y catarata, se analizó la agudeza visual tras la facoemulsificación. En los ojos con agudeza visual baja las causas eran: en 1 ojo: oclusión de rama venosa antigua, en 1 ojo: leucoma corneal, en 2 ojos: miopía magna y en 2 ojos: retinopatía proliferativa. Entre los ojos con AV de 0,05 había 2 ojos con miopía magna y 1 ojo ambliope, y en el grupo de los ojos con AV de 0,1, en 2 casos la baja AV era debida a la ambliopía y en 1 caso a la atrofia del nervio óptico. La distribución de la AV está reflejada en la Figura 52.

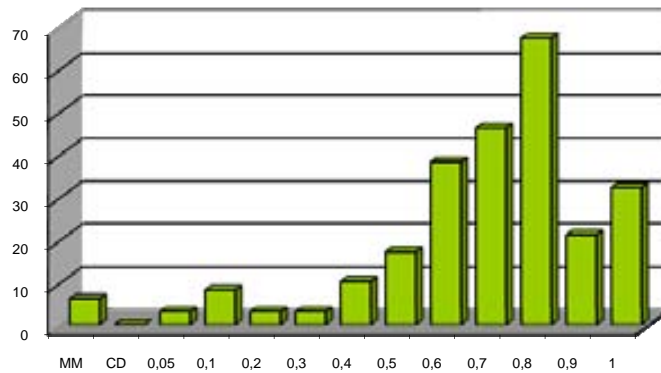


Fig. 52. La distribución de la agudeza visual en el grupo estudiado.

**Prevalencia de la RD en los pacientes con miosis refractaria a la oscuridad**

En el grupo de pacientes con miosis refractaria a la oscuridad, el 29,7% de los individuos presentaba algún grado de retinopatía diabética. En el 16,4% era RD leve, en el 2,3% de los pacientes se observaban lesiones compatibles con retinopatía moderada, en el 5,5% severa y en el 1,6% proliferativa. Además, en el 3,9% de los pacientes existía evidencia del tratamiento previo con láser. Tras excluir a los pacientes tratados con láser, la prevalencia de la RD disminuyó hasta 26,8%. Los resultados se resumen en la Tabla 18.

**Tabla 18. Prevalencia de RD en los pacientes con imágenes no valorables debido a la miosis refractaria a la oscuridad**

	Número	Porcentaje	Porcentaje válido
No RD	90	70,3	73,2
RDNP leve	21	16,4	17,1
RDNP moderada	3	2,3	2,4
RDNP severa	7	5,5	5,7
RD proliferativa	2	1,6	1,6
Tto con láser	5	3,9	-
<b>Total</b>	<b>128</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Existían diferencias significativas con el grupo con las imágenes de buena calidad, presentando los pacientes con miosis refractaria a la oscuridad significativamente mayor prevalencia de la RD que el grupo con buena calidad de imágenes (Figura 53).



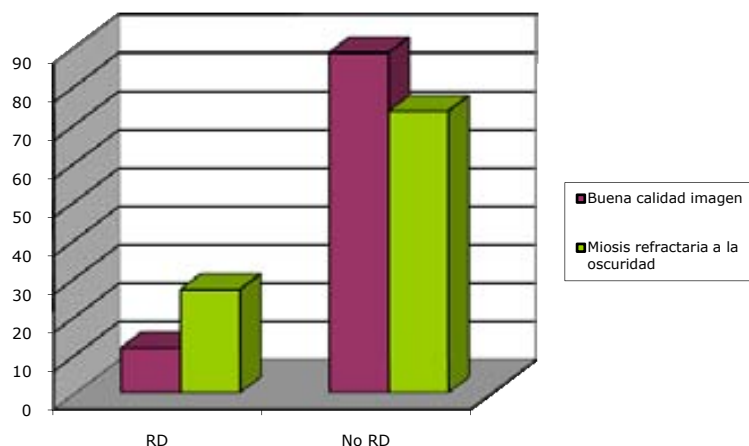


Fig. 53. La prevalencia de la RD en el grupo de imágenes de buena calidad y en el grupo con miosis refractaria a la oscuridad,  $p < 0,001$

### Análisis de los pacientes con cataratas

#### Datos demográficos

En el grupo de los 81 pacientes que presentaban cataratas 34 eran varones (42%) y la media de la edad era de 78,4 años. La distribución de la edad de los pacientes de este grupo está representada en la Figura 54.

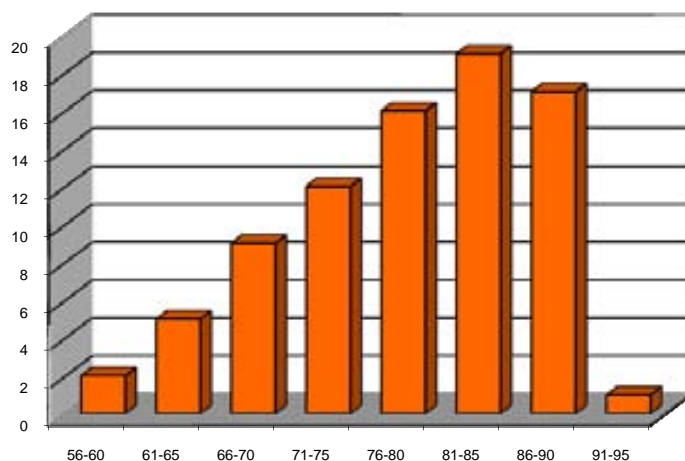


Fig. 54. La distribución de la edad de los pacientes con cataratas.

#### Datos de DM

La media del tiempo de evolución de DM era de 12,6 años. El 13% de los pacientes seguían el tratamiento de DM únicamente con la dieta, el 54,5% con antidiabéticos orales y el 32,5% requerían la administración de insulina. La media del nivel de la HbA<sub>1c</sub> era de 6,6%.

Las características epidemiológicas y los datos de DM de los pacientes con catarata y su comparación con el grupo de pacientes con imágenes de buena calidad están representados en la Tabla 19. De manera similar que en el grupo de los pacientes con miosis refractaria a la oscuridad observamos que los pacientes que presentaban catarata eran mayores que el grupo de buena calidad de imágenes, tenían mayor tiempo de evolución de la diabetes y mayor porcentaje de pacientes tratados con insulina. Sin embargo, no había diferencias significativas del control metabólico entre los dos grupos.

**Tabla 19. Comparación de las características de los pacientes del grupo con imágenes de buena calidad con los pacientes que presentaban cataratas**

Característica	Grupo con imágenes de buena calidad		Grupo con cataratas		p
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
<b>Sexo</b>					
Masculino	2752	53,1	34	42,0	0,056
Femenino	2435	46,9	47	58,0	
<b>Edad</b>					
<51 años	462	10,6	0	0,0	<0,001
51-69 años	2266	52,2	16	19,8	
≥70 años	1611	37,1	65	81,2	
<b>Nivel HbA<sub>1c</sub></b>					
<6.5%	1608	43,8	13	41,9	0,168
6.5-9%	1734	47,2	18	58,1	
>9%	329	9,0	0	0,0	
<b>Tiempo evolución</b>					
<5 años	2241	43,0	23	28,8	0,001
5-9.9 años	1327	25,4	16	20,0	
≥10 años	1648	31,6	41	51,2	
<b>Tratamiento</b>					
Dieta	1395	26,7	10	13,0	<0,001
Hipoglucemiantes orales	3069	58,8	42	54,5	
Insulina	751	14,4	25	32,5	

### La agudeza visual

La agudeza visual (AV) mediana pre-operatoria era de 0,3 y aumentó tras la facoemulsificación hasta 0,8. Fueron intervenidos 63 de los 81 pacientes (77,8%). En el resto, no se indicó la cirugía si la agudeza visual era igual o mayor a 0,5 o bien el paciente declinó la intervención. La distribución de la AV está reflejada en la Figura 55.

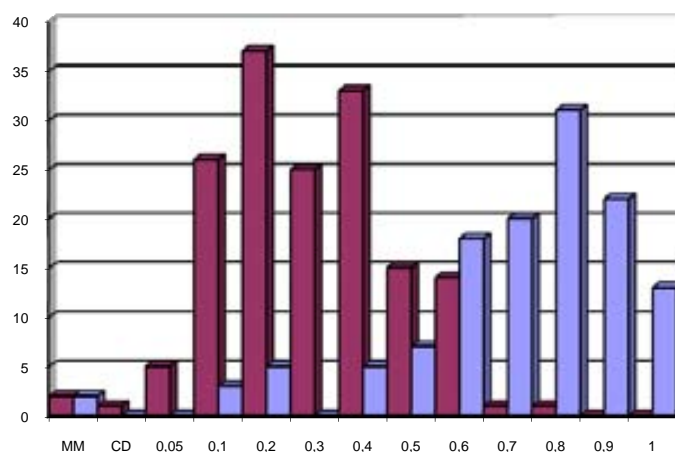


Fig. 55. La distribución de la agudeza visual en el grupo de pacientes con cataratas, antes y después de la intervención quirúrgica.

### Prevalencia de la RD en el grupo de pacientes con cataratas

En el grupo de pacientes con cataratas, el 17,1% de los individuos presentaba algún grado de retinopatía diabética. En el 8,6% la RD era leve, en el 2,9% de los pacientes se observaban lesiones compatibles con retinopatía moderada, en el 4,3% severa y en el 1,4% proliferativa. Además, en una paciente existía evidencia del tratamiento previo con láser. Los resultados se resumen en la Tabla 20.

Tabla 20. Prevalencia de RD en los pacientes con imágenes no valorables debido a cataratas

	Número	Porcentaje	Porcentaje válido
No RD	58	81,7	82,9
RDNP leve	6	8,5	8,6
RDNP moderada	2	2,8	2,8
RDNP severa	3	4,2	4,3
RD proliferativa	1	1,4	1,4
Tto con láser	1	1,4	-
<b>Total</b>	<b>71</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

En este caso no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de la prevalencia de la RD entre el grupo con buena calidad de imágenes y los pacientes que presentaban cataratas. (Figura 56).

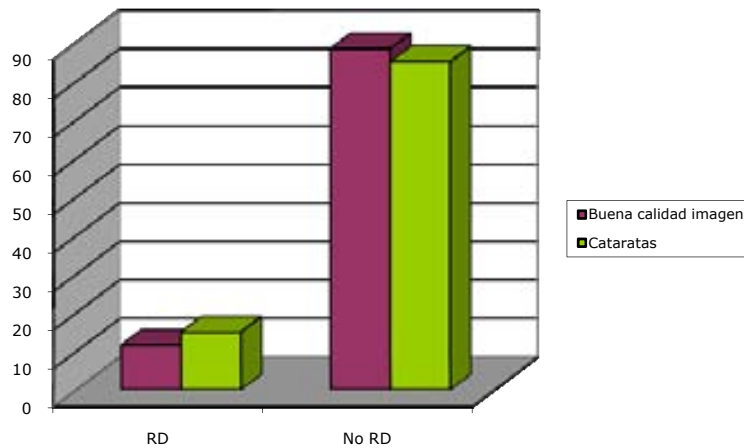


Fig. 56. La prevalencia de la RD en el grupo de imágenes de buena calidad y en el grupo de pacientes con cataratas,  $p=0,242$

Sin embargo, cuando comparamos la prevalencia de diferentes estadios de la RD entre los pacientes con imágenes de buena calidad con la del grupo con miosis refractaria a la oscuridad y con el de cataratas, vemos que, aunque no haya diferencia significativa entre la prevalencia de la RD entre el grupo de imágenes de calidad y cataratas, los pacientes con cataratas tienen más riesgo de presentar estadios más avanzados (retinopatía grave y proliferativa) (Tabla 21 y Figura 57).

**Tabla 21. Comparación de la prevalencia de la RD en sus diferentes estadios en los pacientes con imágenes de buena calidad, en los que presentaban miosis refractaria a la oscuridad y los con catarata.**

	Imágenes de buena calidad	Miosis refractaria a la oscuridad	Cataratas
No RD	88,1	73,2	82,9
RDNP leve	8,6	17,1	8,6
RDNP moderada	2,1	2,4	2,8
RDNP severa	1,1	5,7	4,3
RD proliferativa	0,1	1,6	1,4
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

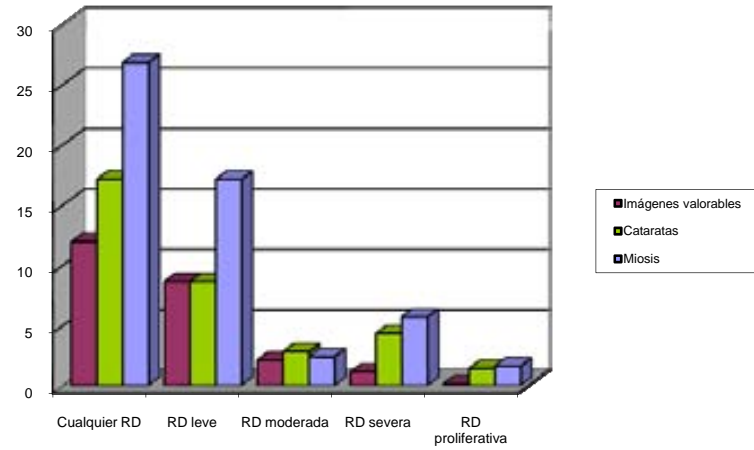


Fig. 57. La comparación entre la prevalencia de la RD en el grupo con imágenes de buena calidad con la del grupo de pacientes con cataratas y con miosis refractaria a la oscuridad.

## Quinta fase

### **Análisis de posibles factores de riesgo de la retinopatía diabética en la población estudiada.**

### **Análisis univariante de los factores de riesgo de la RD en el grupo con imágenes de buena calidad.**

En el análisis univariante, los factores de riesgo asociados con la retinopatía diabética fueron el tipo de tratamiento, el tiempo de evolución de la diabetes, el nivel de la HbA<sub>1c</sub>, el hecho de presentar retinografías no valorables, sobre todo si se asociaba a la miosis refractaria a la oscuridad. Los factores no asociados a la retinopatía diabética fueron el sexo, la edad y la presencia de cataratas (Tabla 22).

**Tabla 22. Prevalencia, odds ratios no ajustados y el IC del 95% para diferentes factores de riesgo de la retinopatía diabética en el grupo entero (imágenes de buena calidad)**

Posible factor de riesgo	Grupo entero			
	Prevalencia	Odds Ratio	95% IC	p
<b>Sexo</b>				
Masculino	11,4	1		<b>0,774</b>
Femenino	11,7	1,03	0,85-1,22	
<b>Edad</b>				
<51 años	9,5	1		<b>0,236</b>
51-69 años	11,8	1,28	0,93-1,76	
≥70 años	11,8	1,28	0,95-1,74	
<b>Nivel de HbA<sub>1c</sub></b>				
<6.5%	6,3	1		<b>&lt;0,001</b>
6.5-9%	14,4	2,49	1,87-3,32	
>9%	23,3	4,50	3,06-6,63	
<b>Tiempo de evolución</b>				
<5 años	5,4	1		<b>&lt;0,001</b>
5-9.9 años	9,8	1,90	1,46-2,48	
≥10 años	22,0	4,95	3,96-6,20	
<b>Tratamiento</b>				
Dieta	4,0	1		<b>&lt;0,001</b>
ADO	10,4	2,89	2,09-4,00	
Insulina	32,5	15,28	10,86-21,51	
<b>Calidad de imagen</b>				
Valorable	11,6	1		<b>&lt;0,001</b>
No valorable	21,1	2,05	1,44-2,91	
<b>Catarata</b>				
No	11,9	1		0,242
Sí	15,0	1,31	0,70-2,43	
<b>Miosis refractaria a la oscuridad</b>				
No	11,6	1		<b>&lt;0,001</b>
Sí	27,0	2,83	1,88-4,27	

El análisis univariante de los factores asociados con la retinopatía en los pacientes que necesitaban tratamiento farmacológico dio prácticamente los mismos resultados que para el grupo entero (Tabla 23).

**Tabla 23. Prevalencia, odds ratios no ajustados y el IC del 95% para diferentes factores de riesgo de la retinopatía diabética en el grupo tratado farmacológicamente (imágenes de buena calidad)**

Posible factor de riesgo	Grupo tratado farmacológicamente			
	Prevalencia	Odds Ratio	95% IC	p
<b>Sexo</b>				
Masculino	14,1	1		<b>0,715</b>
Femenino	14,5	1,04	0,86-1,25	
<b>Edad</b>				
<51 años	12,5	1		<b>0,538</b>
51-69 años	14,6	1,20	0,86-1,67	
≥70 años	14,4	1,18	0,84-1,66	
<b>Nivel de HbA<sub>1c</sub></b>				
<6.5%	7,9	1		<b>&lt;0,001</b>
6.5-9%	15,4	2,13	1,52-2,99	
>9%	24,1	3,73	2,44-5,70	
<b>Tiempo de evolución</b>				
<5 años	6,5	1		<b>&lt;0,001</b>
5-9.9 años	11,0	1,76	1,31-2,39	
≥10 años	23,9	4,51	3,46-5,87	
<b>Tratamiento</b>				
Dieta				<b>&lt;0,001</b>
ADO	10,4	1		
Insulina	32,5	4,13	3,36-5,08	



### Análisis multivariante de los diferentes factores de riesgo de la RD en el grupo con imágenes de buena calidad

Por cuestiones de tamaño muestral se modela la asociación de RD con tratamiento, tiempo y hemoglobina glicosilada. Se excluyen del análisis el sexo y la edad ya que no se asocian con HbA<sub>1c</sub> (la edad sí, pero dicha relación desaparece al tener en cuenta el tiempo. Eso permite obviar la exclusión de la edad en este análisis). Finalmente para este análisis se examinan a 2558 pacientes. Los resultados se resumen en la Tabla 24.

**Tabla 24. Odds ratios ajustados, IC del 95% y RP (razón de probabilidad) para diferentes factores de riesgo de la retinopatía diabética en la población estudiada**

	Odds Ratio Ajustados	IC 95%	RP	p
<b>Nivel HbA<sub>1c</sub></b>				
<6.5%	1		1	
6.5-9%	1,54	1,12-2,12	1,51	<0,001
>9%	2,48	1,61-3,80	2,36	
<b>Tiempo de evolución</b>				
<5 años	1		1	
5-9.9 años	1,56	1,07-2,28	1,53	<0,001
≥10 años	2,59	1,82-3,66	2,45	
<b>Tratamiento</b>				
Dieta	1		1	
ADO	1,27	0,83-1,94	1,25	<0,001
Insulina	4,11	2,50-6,74	3,70	

Al ajustar por las otras dos variables, todas mantienen su significancia si bien sus efectos son menos pronunciados. Esto se debe a que "parte" del efecto crudo que se había observado es explicado por las otras dos variables.

Por otro lado, las asociaciones de hemoglobina glicosilada, tratamiento y tiempo de evolución de la DM con la RD, son independientes de las demás variables. Esto es, se mantiene la asociación de cada variable con RD, sean cuales sean los valores que toman las otras dos variables. Por ejemplo, la asociación entre HbA<sub>1c</sub> y la RD se mantiene siempre en términos que no se pueden considerar diferentes a los ya observados ( $OR_{>9/<6.5} = 2.48$  y  $OR_{6.5-9/<6.5} = 1.54$ ) sea cual sea el tratamiento o el tiempo de evolución. Así, si bien la prevalencia de RD será diferente entre un paciente con HGL > 9% e ID respecto a uno con HGL > 9% y ADO, la diferencia entre el primero con un paciente con HGL entre <6.5% e ID será la misma que la diferencia entre el segundo y un HGL entre <6.5% y ADO (concretamente, la odds aumentará 2.48 veces).

En el grupo de los pacientes que requerían tratamiento farmacológico los resultados fueron similares (Tabla 25).

**Tabla 25. Odds ratios ajustados, IC del 95% y RP para diferentes factores de riesgo de la retinopatía diabética en la población que requiere tratamiento farmacológico (imágenes de buena calidad)**

	Odds Ratio Ajustados		95% CI		RP	
<b>Nivel HbA<sub>1c</sub></b>						
<6.5%	1					
6.5-9%	1.36		0.96-1.92			
>9%	1.91		1.19-3.06			
<b>Tiempo de evolución</b>						
<5 años	1				1	
5-9.9 años	1,72		1,27-2,34		1,64	
≥10 años	3,57		2,68-4,76		3,01	
<b>Tratamiento</b>						
	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
ADO	1	1	1	1	17,3%	15,4%
Insulina	2,09	4,10	1,53-2,86	2,98-5,63	1,94 <sub>14,2%</sub>	3,51 <sub>19,0%</sub>

Esta tabla muestra la asociación entre HbA<sub>1c</sub>, tiempo de evolución y tratamiento de la diabetes con la RD. Mientras que para HbA<sub>1c</sub> y el tiempo de evolución dicha asociación se mantiene constante, para el tratamiento se observan diferencias en función del sexo. Así, la asociación del tratamiento con la RD presenta mayor efecto en mujeres (OR=4,10) que en hombres (OR=2,09), siendo de todas formas estadísticamente significativa en ambos casos. Nótese que en mujeres, la prevalencia de RD aumenta 3,51 veces en las que tienen tratamiento con insulina, (prevalencia del 19% en ese caso), respecto a las tratadas con ADO. Para los hombres, dicha prevalencia casi se dobla, pasando del 7,3% entre los ADO al 14,2% entre los que toman insulina.

### Análisis multivariante de los factores de riesgo de la RD incluyendo en el análisis a los pacientes con retinografías no valorables

En este análisis optamos por cruzar tres factores de riesgo para la RD ya que al aumentar el número de variables, muchas casillas de la tabla final se quedarían vacías y el resultado no sería concluyente. El problema es que el grupo de los pacientes con imágenes no valorables es mucho más reducido (233 individuos) y el análisis pierde potencia estadística.

La asociación entre la RD y el hecho de ser o no valorable es estadísticamente significativa solamente entre mujeres, prevalencia un 15% superior en las no valorables, (26,7% vs 11,7%), ( $p < 0,001$ ) y OR= 2,75 (IC95%=1,74-4,36).

De modo similar, la asociación entre la RD y las retinografías valorables o no valorables es estadísticamente significativa para el grupo de edad entre 51 y 69 años y para los mayores de 70 años. Este hallazgo se explica por el hecho de que en el grupo de menores de 51 años no aparecían pacientes con retinografías no valorables que presentaran RD, con lo cual este grupo no se analizó.

En el grupo de pacientes con buen control metabólico ( $HbA_{1c} < 6,5\%$ ) hallamos una asociación entre la RD y la calidad de retinografías (el hecho de presentar retinografías de calidad insuficiente) rozaba el límite de lo estadísticamente significativo. Sin embargo, la falta de potencia estadística en este caso puede ser causada por el pequeño tamaño de la muestra. Cabe recordar que en este grupo la prevalencia de la RD en los pacientes con retinografías no valorables es más del doble que en los pacientes con imágenes de buena calidad (14,3% vs 6,3%),  $p = 0,073$ , OR= 2,48 (IC95%= 0,98-5,25).

También existía una asociación entre la RD y la calidad de retinografías en el grupo de los pacientes diagnosticados de DM hacía menos de 5 años (14,3% vs 5,4%),  $p = 0,017$ , OR= 2,93 (IC95%= 1,29-6,67). En los pacientes con la duración de DM mayor de 5 años no se halló esta asociación a pesar de que en todos los grupos la prevalencia de la RD era mayor en los pacientes con retinografías no valorables.

Finalmente, de los diferentes grupos de tratamiento, únicamente se asoció con la RD el hecho de presentar retinografías no valorables en el grupo tratado con antidiabéticos orales (18,6% vs 10,4%),  $p = 0,01$ , OR= 1,96 (IC95%= 1,17-2,71). En los demás grupos de tratamiento no había diferencias significativas. Los resultados de este análisis se resumen en la Tabla 26.

**Tabla 26. Análisis trivariado de los posibles factores de riesgo para presentar la RD, ajustados por el hecho de presentar retinografías valorables o no valorables.**

Posible factor de riesgo		Grupo entero			
		Prevalencia	Odds Ratio	95% IC	p
<b>Sexo</b>	<b>Retinografía</b>				
Masculino	valorable	11,4	1		0,137
	no valorable	15,6	1,44	0,82-2,20	
Femenino	valorable	11,7	1		<0,001
	no valorable	26,7	2,75	1,74-4,36	
<b>Edad</b>					
<51 años	valorable	9,5	1		0,905
	no valorable	0			
51-69 años	valorable	11,8	1		0,001
	no valorable	29,4	3,10	1,68-5,73	
≥70 años	valorable	11,8	1		0,017
	no valorable	18,5	1,69	1,09-2,63	
<b>Nivel de HbA<sub>1c</sub></b>					
<6,5%	valorable	6,3	1		0,073
	no valorable	14,3	2,48	0,98-5,25	
6,5-9%	valorable	14,4	1		0,300
	no valorable	18,2	1,32	0,61-2,90	
>9%	valorable	23,3	1		0,432
	no valorable	33,3	1,65	0,29-9,25	
<b>Tiempo de evolución</b>					
<5 años	valorable	5,4	1		0,017
	no valorable	14,3	2,93	1,29-6,67	
5-9,9 años	valorable	9,8	1		0,281
	no valorable	13,3	1,42	0,59-3,43	
≥10 años	valorable	22,0	1		0,211
	no valorable	26,1	1,26	0,76-2,03	
<b>Tratamiento</b>					
Dieta	valorable	4,0	1		0,377
	no valorable	6,3	1,60	0,37-6,85	
ADO	valorable	10,4	1		0,010
	no valorable	18,6	1,96	1,17-2,71	
Insulina	valorable	32,5	1		0,465
	no valorable	30,8	0,92	0,50-1,70	

### **Análisis multivariante de los factores de riesgo de la RD, ajustados por el hecho de presentar miosis refractaria a la oscuridad**

Aquí también se optó por un análisis trivariado debido al tamaño reducido de la muestra.

La asociación entre la RD y el hecho de presentar miosis refractaria a la oscuridad o no, es estadísticamente significativa solamente entre mujeres, prevalencia un 25% superior en las no valorables, (36,8% vs 11,7%), ( $p < 0,001$ ) y OR= 4,39 (IC95%=2,52-7,63). En el grupo masculino también existía esta asociación, pero no llegó a ser estadísticamente significativa (18,5% vs 11,4%),  $p = 0,066$ , OR= 1,76 (IC95%= 0,93-3,33).

De modo similar, la asociación entre la RD y miosis refractaria a la oscuridad es estadísticamente significativa para el grupo de edad entre 51 y 69 años y para los mayores de 70 años. Este hallazgo se explica por el hecho de que en el grupo de menores de 51 años no había pacientes con retinografías no valorables que presentaran RD, con lo cual este grupo no se analizó.

No se halló asociación entre la miosis refractaria a la oscuridad y el control metabólico, aunque en todos los grupos la prevalencia de la RD era mayor entre los pacientes que presentaban miosis.

También existía una asociación entre la RD y la miosis en los diferentes grupos de duración de DM, aunque en los pacientes con la duración de DM de entre 5 y 10 años la asociación no era significativa.

Finalmente, de los diferentes grupos de tratamiento, únicamente se asoció con la RD el hecho de presentar miosis en el grupo tratado con antidiabéticos orales (22,6% vs 10,5%),  $p = 0,005$ , OR= 2,49 (IC95%= 1,36-4,57). En los demás grupos de tratamiento las diferencias no llegaron a ser significativas, aunque en todos los grupos la prevalencia de la RD en los pacientes con miosis era más alta que en los pacientes con las retinografías valorables. Los resultados de este análisis se resumen en la Tabla 27.

En relación al tamaño muestral:

La significación estadística mediante el p-valor depende del tamaño muestral. Ello significa que una misma diferencia puede ser altamente significativa, desde un punto de vista estadístico, si se dispone de un tamaño muestral elevado o nada significativa, si el tamaño muestral es pequeño. Hay dos tipos de significación: la estadística y la sustantiva (o clínica). La primera se basa en criterios puramente estadísticos (por tanto mecánicos) y no tiene que ver nada con la segunda. Se puede observar una diferencia clínicamente muy importante y en cambio que no sea estadísticamente significativa.

**Tabla 27. Análisis trivariada de los posibles factores de riesgo para presentar la RD, ajustados por el hecho de presentar miosis refractaria a la oscuridad.**

Posible factor de riesgo		Grupo entero			
		Prevalencia	Odds Ratio	95% IC	p
<b>Sexo</b>	<b>Miosis</b>				
Masculino	No	11,4	1		
	Sí	18,5	1,76	0,93-3,33	<b>0,066</b>
Femenino	No	11,7	1		
	Sí	36,8	4,39	2,52-7,63	<b>&lt;0,001</b>
<b>Edad</b>					
<51 años	No	9,5	1		0,905
	Sí	0			
51-69 años	No	11,9	1		
	Sí	32,5	3,58	1,83-7,01	<b>0,001</b>
≥70 años	No	11,8	1		
	Sí	24,7	2,45	1,45-4,15	<b>0,001</b>
<b>Nivel de HbA<sub>1c</sub></b>					
<6,5%	No	6,4	1		0,170
	Sí	13,6	2,30	0,67-7,97	
6,5-9%	No	14,3	1		0,083
	Sí	25,9	2,11	0,88-5,06	
>9%	No	23,3	1		0,432
	Sí	33,3	1,65	0,29-9,25	
<b>Tiempo de evolución</b>					
<5 años	No	5,4	1		
	Sí	18,8	4,06	1,64-10,06	<b>0,007</b>
5-9,9 años	No	9,7	1		0,092
	Sí	20,0	2,33	0,86-6,32	
≥10 años	No	21,8	1		
	Sí	32,1	1,70	0,96-3,01	<b>0,053</b>
<b>Tratamiento</b>					
Dieta	No	4,0	1		0,179
	Sí	10,5	2,84	0,64-12,62	
ADO	No	10,5	1		<b>0,005</b>
	Sí	22,6	2,49	1,36-4,57	
Insulina	No	32,0	1		0,202
	Sí	40,6	1,46	0,71-3,01	

### **Análisis multivariante de los factores de riesgo de la RD, ajustados por el hecho de presentar cataratas**

En este caso, al igual que en los análisis anteriores, se optó por análisis trivariado debido al tamaño reducido de la muestra.

A diferencia del análisis de los pacientes con las retinografías no valorables y los pacientes con miosis refractaria a la oscuridad, aquí las tendencias no eran tan claras y en general podemos decir que los resultados fueron mucho menos consistentes. Tan sólo se demostró una asociación significativa entre la prevalencia de la RD y el hecho de presentar cataratas en el grupo de pacientes con la edad comprendida entre 51 y 69 años (33,3% vs 12,1%),  $p=0,028$ , OR= 3,65 (IC95%= 1,24-5,70). En los demás supuestos no había diferencias significativas o ni siquiera una tendencia clara.

Los resultados de este análisis se resumen en la Tabla 28.

**Tabla 28. Análisis trivariado de los posibles factores de riesgo para presentar la RD, ajustados por el hecho de presentar cataratas**

Posible factor de riesgo		Grupo entero			
		Prevalencia	Odds Ratio	95% IC	p
<b>Sexo</b>	<b>Cataratas</b>				
Masculino	No	11,6	1		
	Sí	12,1	1,05	0,37-3,02	0,542
Femenino	No	12,2	1		
	Sí	17,8	1,55	0,72-3,36	0,183
<b>Edad</b>					
<51 años	No	9,5	-		
	Sí	0	-	-	-
51-69 años	No	12,1	1		
	Sí	33,3	3,65	1,24-5,70	<b>0,028</b>
≥70 años	No	12,4	1		
	Sí	10,9	0,87	0,39-1,92	0,455
<b>Nivel de HbA<sub>1c</sub></b>					
<6,5%	No	6,4	1		
	Sí	16,7	2,90	0,63-13,49	0,183
6,5-9%	No	14,5	1		
	Sí	14,7	0,32	0,04-2,44	0,213
>9%	No	23,5			
	Sí	0	-	-	-
<b>Tiempo de evolución</b>					
<5 años	No	5,6	1		
	Sí	5,3	0,94	0,13-7,11	0,714
5-9,9 años	No	10,0	1		
	Sí	5,0	0,48	0,06-3,58	0,396
≥10 años	No	22,1	1		
	Sí	24,3	1,13	0,53-2,42	0,441
<b>Tratamiento</b>					
Dieta	No	4,1	1		
	Sí	0	-	-	0,660
ADO	No	10,7	1		
	Sí	11,9	1,13	0,44-2,89	0,476
Insulina	No	32,7	1		
	Sí	25,0	0,69	0,27-1,76	0,292



## Sexta fase

### Estudio de concordancia del diagnóstico de la CNM con el clínico y angiográfico en los pacientes con RD moderada o más severa (pacientes que pueden ser susceptibles de tratamiento con láser)

De los pacientes diabéticos cribados mediante la cámara no midriática entre 1 de abril de 2004 y 31 de marzo de 2006, 163 individuos fueron remitidos a la consulta de retina por presentar signos de retinopatía diabética no proliferativa moderada, grave o RD proliferativa. De éstos, 16 no acudieron a la visita, 7 pacientes eran controlados en otros centros y 1 paciente murió. Los ojos que presentaban evidencia del tratamiento con láser previo fueron excluidos del estudio. Asimismo, no se estudiaron los ojos en los que no se pudieron obtener imágenes valorables en la cámara no midriática. Finalmente se analizaron 261 ojos de 139 individuos (85,3%).

### Datos demográficos del grupo estudiado

#### Edad y sexo

De los 139 pacientes estudiados, 76 eran varones (54,7%) y la media de la edad era de 62 años (IC95%=59,9-64,1)

#### Datos de DM

**Tipo de DM.** De los 139 pacientes, 10 (7,2%) presentaban DM tipo 1, 122 (87,8%) eran diabéticos tipo 2 y en 7 casos (5%) no disponemos de la información acerca del tipo de DM.

**Tiempo de evolución de DM.** La media del tiempo de evolución de DM en el grupo estudiado era de 13,65 años. La distribución del tiempo de evolución de DM se presenta en la Figura 58.

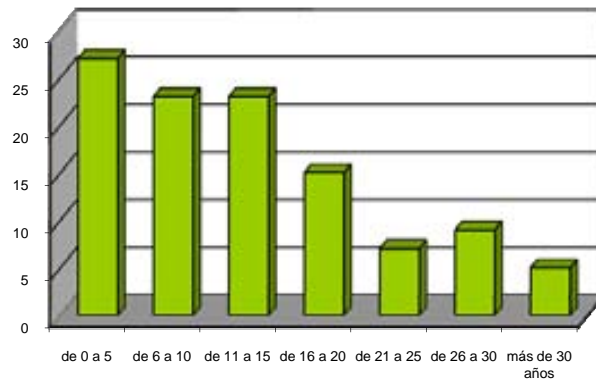


Fig. 58. La distribución del tiempo de evolución de DM en el grupo estudiado.

**Tipo de tratamiento.** El 2,6% de los pacientes seguían tratamiento únicamente con dieta mientras que el 47,0% eran tratados con antidiabéticos orales y el restante 50,4% necesitaba administrarse insulina para el control de la diabetes.

**Control metabólico.** La media de HbA<sub>1c</sub> era de 7,86%.

**Concordancia entre la CNM y la BMC**

Los resultados del estudio de la concordancia entre el diagnóstico de la cámara no midriática y la exploración biomicroscópica en la lámpara de hendidura bajo midriasis farmacológica y con una lente de 78 D se resumen en la Tabla 29.

**Tabla 29. Comparación entre diagnóstico de la CNM y la exploración biomicroscópica bajo midriasis farmacológica**

		CNM					total
		NP	leve	moderada	grave	proliferativa	
BMC	leve	2	29	7	0	0	38
	moderada	0	4	124	8	0	136
	grave	0	1	15	61	0	77
	proliferativa	0	1	1	6	2	10
	total	2	35	147	75	2	261

En este caso el acuerdo observado se sitúa en el 83,0% de los casos, con un índice Kappa de 0,78 (IC95%=0,69-0,86) que indica una concordancia elevada entre BMC y CNM. En este caso el test de McNemar está al límite de la significación, p=0,052.

Apenas 2 casos (1,2%) están a 2 o más categorías entre las clasificaciones realizadas por CNM y BMC.

#### Concordancia entre CNM y AGF

En 71 pacientes (48,9%), tras la exploración oftalmológica completa, se les realizó una angiografía fluoresceínica para determinar el grado de isquemia retiniana o descartar edema macular. Se estudiaron 132 ojos y los resultados se resumen en la Tabla 30.

**Tabla 30. Comparación entre diagnóstico de la CNM y la angiografía fluoresceínica**

		CNM				total
		leve	moderada	grave	proliferativa	
AGF	leve	1	2	0	0	3
	moderada	7	27	3	0	37
	grave	1	14	63	0	78
	proliferativa	1	3	8	2	14
	total	10	46	74	2	132

Si bien el número total de casos concordantes es del 70%, el índice Kappa es de 0,52 (IC95%=0,36-0,78), lo cual indica un acuerdo bajo-moderado. Además, mediante la prueba de McNemar puede observarse que los casos discordantes no lo son al azar ( $p < 0,001$ ), observándose una tendencia según la cual AGF clasifica habitualmente el grado de retinopatía de forma más grave que la CNM.

Apenas 5 casos (3,8%) están a 2 o más categorías entre las clasificaciones realizadas por la CNM y AGF.

#### Concordancia entre BMC y AGF

Se estudió también el grado de concordancia entre los diagnósticos de la exploración biomicroscópica en la lámpara de hendidura bajo midriasis farmacológica con los angiográficos. Se estudiaron 135 ojos de 71 pacientes (48,9%), a los que, tras la exploración oftalmológica completa, se les realizó una angiografía fluoresceínica. Los resultados se resumen en la Tabla 31.

**Tabla 31. Comparación entre el diagnóstico biomicroscópico bajo midriasis farmacológica y la angiografía fluoresceínica**

		AGF				total
		leve	moderada	grave	proliferativa	
BMC	leve	3	3	0	0	6
	moderada	0	34	7	0	41
	grave	0	0	74	4	78
	proliferativa	0	0	0	10	10
	total	3	37	81	14	135

El número total de casos concordantes es del 89,6% (121 sobre 135) y el índice Kappa es de 0,88 (IC95%=0,82-0,94), lo cual indica un grado de acuerdo muy bueno.

## Séptima fase

**Resultados de la auditoría externa del programa. Estudio de concordancia del diagnóstico de la CNM entre los oftalmólogos del Servicio y un especialista en retina externo**

Se realizó una auditoría externa de los resultados del programa de cribaje de la RD mediante la CNM para estudiar la concordancia de los diagnósticos de los cuatro oftalmólogos que participaban en él con el criterio de una especialista en retina externa al Servicio, como medida de control de calidad.

De manera retrospectiva y de forma enmascarada, la auditora revisó las retinografías de la CNM de 2088 pacientes diabéticos, consecutivos, que habían sido cribados mediante el programa desde 1 de abril de 2004 hasta 31 de diciembre de 2004. Posteriormente, sus diagnósticos fueron comparados con los de los oftalmólogos del Servicio y se calculó la concordancia entre los especialistas y la auditora.

Los resultados de la prevalencia de la RD para todos los oftalmólogos que participaron en este estudio se resumen en la Tabla 32.

**Tabla 32. Prevalencia de diferentes estadios de RD en los grupos de pacientes explorados por diferentes oftalmólogos y el auditor**

Diagnóstico	Oftalmo 1		Oftalmo 2		Oftalmo 3		Oftalmo 4		Auditor	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
No RD	614	84,3	860	83,3	315	85,6	1740	85,0	3518	84,2
RD leve	39	5,4	52	5,0	21	5,7	112	5,5	243	5,8
RD moderada	13	1,8	23	2,2	8	2,2	43	2,1	89	2,1
RD grave	7	1,0	13	1,3	4	1,1	22	1,0	48	1,1
RD prolif.	0	0	2	0,2	0	0	2	0,1	4	0,1
No valorable	37	5,1	63	6,1	13	3,5	91	4,4	233	5,6
Tto con láser	5	0,7	10	1,0	3	0,8	23	1,1	36	0,9
Perdidos	13	1,8	9	0,9	4	1,1	15	0,7	5	0,1
Total	728	100	1032	100	368	100	2048	100	4176	100

Se calculó la concordancia con el diagnóstico del especialista externo para cada oftalmólogo. Las imágenes no valorables y los ojos tratados previamente con láser fueron excluidos del análisis.

El oftalmólogo 1 consideró el 5,1% de las imágenes como no valorables. Según el oftalmólogo 2, el 6,1% de las imágenes eran de una calidad insuficiente, versus el 4,0% del oftalmólogo 3, el 4,4% de oftalmólogo 4 y el 5,6% del especialista externo. Las diferencias del número de los pacientes cribados entre los oftalmólogos del Servicio son el resultado de distintas horas de dedicación al programa de cribaje de la RD de cada uno de ellos.

En la Tabla 33 se resume el número de categorías de diferencia entre los diagnósticos de los oftalmólogos y el especialista externo. En ella puede observarse el total de casos concordantes (valor=0) o valores discordantes (>0) y la distancia. Por ejemplo, valor=2 significaría que el oftalmólogo de servicio y el retinólogo externo han clasificado diferente y con dos categorías de diferencia (por ejemplo, podría ser que el oftalmólogo hubiera dicho "No RD" y el auditor "RD moderada" o al revés).

**Tabla 33. Número de categorías de diferencia entre el diagnóstico de los oftalmólogos y del auditor.**

	Oftalmo 1		Oftalmo 2		Oftalmo 3		Oftalmo 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>0</b>	663	100	927	98,1	334	98,2	1855	98,4
<b>1</b>	0	0	16	1,7	4	1,2	28	1,4
<b>2</b>	0	0	2	0,2	2	0,6	3	0,2
<b>3</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>4</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	663	100	945	100	340	100	1886	100
<b>Excluidos</b>	65		87		28		162	

En el caso del oftalmólogo 1 podemos observar que en el 100% de los casos se concuerda en el diagnóstico. En el caso del oftalmólogo 2 en el 98,1% su diagnóstico concuerda con el del auditor. En el 1,9% de casos restantes, la mayoría de veces la diferencia es de una sola categoría, 1,7%, que sobre el total de casos discordantes representa un 88,9% (16 entre 18). En el caso del oftalmólogo 3 el diagnóstico era igual que el del auditor en el 98,2% de los casos y en el resto el 66,7% (4 entre 6) la diferencia era de una sola categoría. Finalmente, para el oftalmólogo 4 el resultado era similar, sus diagnósticos eran iguales a los del especialista externo en el 98,4% de los casos y en el resto el 90,3% difería en una sola categoría.

Se calculó el índice Kappa para variables ordinales (es decir, se tiene en cuenta que una discordancia entre la categoría 1 y 3, por ejemplo, es más grave que entre las categorías 1 y 2), según el método de Fleiss y Cohen.

El índice Kappa puede variar desde -1 hasta +1. -1 significa discordancia total (el oftalmólogo diagnosticaría al revés que el auditor) y +1 concordancia perfecta entre dos evaluadores.

En el caso del oftalmólogo 1 el índice kappa era de 1, en el caso de los demás oftalmólogos el resultado era 0.93 (0.90-0.96), 0.92 (0.85-0.99) y 0.94 (0.92-0.96) para los oftalmólogos 2, 3 y 4, respectivamente. Índice kappa mayor de 0.7 se considera un alto grado de concordancia.

Posteriormente, se estudió la exactitud de los diagnósticos de los oftalmólogos comparándolos con el auditor para las retinopatías derivables (moderada o superior). Se seleccionaron aquellas que cumplían el criterio en el diagnóstico del especialista externo (o sea, moderadas, graves o proliferativas) y se cruzaron con los diagnósticos de los oftalmólogos del Servicio (Tablas 34, 35, 36 y 37).

**Tabla 34. La exactitud del diagnóstico del oftalmólogo 1 para las retinopatías derivables, comparando su diagnóstico con el del auditor.**

		Auditor		Total
		moderada	grave	
Oftalmo 1	moderada	13	0	13
	grave	0	7	7
Total		13	7	20

Como era de esperar, vemos que los diagnósticos del oftalmólogo 1 coinciden perfectamente con los del auditor.

**Tabla 35. La exactitud del diagnóstico del oftalmólogo 2 para las retinopatías derivables, comparando su diagnóstico con el del auditor.**

		Auditor			Total
		moderada	grave	proliferativa	
Oftalmo 2	leve	4	2	0	6
	moderada	16	2	0	18
	grave	2	9	0	11
	proliferativa	0	0	2	2
	láser	1	0	0	1
Total		23	13	2	38

En el caso del oftalmólogo 2 la interpretación del resultado es la siguiente: del total de retinopatías derivables diagnosticadas según el auditor (n=38), el oftalmólogo 2 clasificó como derivables a 31 (81,6%); 31 es la suma de ojos con retinopatía moderada, grave y proliferativa que diagnosticó el oftalmólogo. Concretamente, concordaron perfectamente 27 ojos, moderada-moderada (16), grave-grave (9), y proliferativa (2), lo que supone un 71,1% del total.

**Tabla 36. La exactitud del diagnóstico del oftalmólogo 3 para las retinopatías derivables, comparando su diagnóstico con el del auditor.**

		Auditor			Total
		moderada	grave	proliferativa	
Oftalmo 3	leve	1	1	0	2
	moderada	7	0	0	7
	grave	0	4	0	4
	proliferativa	0	0	0	0
	láser	0	0	0	0
<b>Total</b>		<b>8</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>13</b>

En el caso del oftalmólogo 3 podemos observar que del total de 13 ojos con retinopatía derivable diagnosticados según el auditor, el oftalmólogo clasificó como derivables a 11 (84,6%); es la suma de ojos con retinopatía moderada, grave y proliferativa que diagnosticó el oftalmólogo. Concordaron perfectamente 11 ojos, moderada-moderada (7) y grave-grave (4), lo que supone un 84,6% del total.

**Tabla 37. La exactitud del diagnóstico del oftalmólogo 4 para las retinopatías derivables, comparando su diagnóstico con el del auditor.**

		Auditor			Total
		moderada	grave	proliferativa	
Oftalmo 4	leve	6	2	0	8
	moderada	36	2	0	38
	grave	2	19	0	21
	proliferativa	0	0	2	2
	láser	0	0	0	0
<b>Total</b>		<b>44</b>	<b>23</b>	<b>2</b>	<b>69</b>

Finalmente, del total de 69 ojos con retinopatía derivable diagnosticados según el especialista externo, el oftalmólogo 4 clasificó como derivables a 61 (88,4%). En este caso concordaron perfectamente 57 ojos, 36 con retinopatía moderada, 19 con grave, y 2 con proliferativa, lo que supone un 82,6% del total.



### Octava fase

#### Estudio de concordancia de diagnóstico de la CNM entre dos optometristas y un oftalmólogo

De manera retrospectiva, de la base de datos de 6907 pacientes con DM se escogieron al azar 1608 retinografías de 804 pacientes y fueron evaluadas de forma enmascarada para la presencia y grado de RD por dos optometristas (optometrista 1 BBM y optometrista 2 AMN) entrenados para esa finalidad y un especialista en retina. Los resultados de la prevalencia de la RD para los dos optometristas y el retinólogo se resumen en la Tabla 38.

**Tabla 38. La comparación de la prevalencia de los diferentes estadios de la RD, según los dos optometristas y el retinólogo.**

Diagnóstico	Optometrista 1		Optometrista 2		Oftalmólogo	
	n	%	n	%	n	%
No RD	1377	86,2	1382	86,5	1428	89,5
RD leve	55	3,4	68	4,3	52	3,3
RD moderada	17	1,1	14	0,9	20	1,3
RD grave	5	0,3	10	0,6	5	0,3
RD proliferativa	1	0,1	0	0	0	0
No valorable	122	7,6	107	6,7	81	5,1
Tto con láser	20	1,3	16	1,0	10	0,6
Perdidos	11	0,7	11	0,7	12	0,7
Total	1608	100	1608	100	1608	100

Se calculó la concordancia con el diagnóstico del especialista para cada optometrista. Las imágenes no valorables y los ojos tratados previamente con láser fueron excluidos del análisis.

El optometrista 1 consideró el 6.7% de las imágenes como no valorables, según el optometrista 2 el 7.6% de las imágenes eran de una calidad insuficiente, versus el 5% del especialista.

En la Tabla 39 se resume el número de categorías de diferencia entre los diagnósticos de los optometristas y del retinólogo. En ella puede observarse el total de casos concordantes (valor=0) o valores discordantes (>0) y a qué distancia. Por ejemplo, valor=2 significaría que el optometrista y el retinólogo han clasificado diferente y con dos categorías de diferencia (por ejemplo, podría ser que el optometrista hubiera dicho "No RD" y el retinólogo "RD moderada" o al revés).

**Tabla 39. Número de categorías de diferencia entre el diagnóstico de los optometristas y del retinólogo.**

	Optometrista 1		Optometrista 2	
	n	%	n	%
0	1401	96,0	1405	95,6
1	51	3,5	57	3,9
2	2	0,1	2	0,1
3	4	0,3	4	0,3
4	2	0,1	1	0,1
Total	1460	100,0	1469	100,0
Excluidos	148		139	

En el caso del optometrista 1 lo primero a observar es que el 96% de los casos concuerdan con el diagnóstico. En el 4% de casos restantes, la mayoría de veces la diferencia es de una sola categoría, 3,5%, que sobre el total de los casos discordantes representa un 86,4% (51 entre 59).

En el caso del optometrista 2 los resultados son similares: en el 95,6% su diagnóstico concuerda con el del oftalmólogo. En el 4,4% de casos restantes, la mayoría de veces la diferencia es de una sola categoría, 3,5%, que sobre el total de casos discordantes representa un 87,7% (57 entre 64).

Se calculó el índice Kappa para variables ordinales (es decir, se tiene en cuenta que una discordancia entre la categoría 1 y 3, por ejemplo, es más grave que entre las categorías 1 y 2), según el método de Fleiss y Cohen.

El índice Kappa puede variar desde -1 hasta +1. -1 significa discordancia total (el optometrista diagnosticaría al revés que el oftalmólogo) y +1 concordancia perfecta entre dos evaluadores.

En el caso del optometrista 1 el índice kappa era de 0.87 (IC95%= 0,81-0,93) y en el caso del optometrista 2 el resultado era 0.86 (IC95%= 0,79-0,93). Índice kappa mayor de 0.7 se considera un alto grado de concordancia.

Además, se estudió la exactitud de los diagnósticos de los optometristas comparándolos con el oftalmólogo para las retinopatías derivables (moderada o superior). Se seleccionaron aquellas que cumplían el criterio en el diagnóstico del oftalmólogo (o sea, moderadas, severas o proliferativas- de estas últimas no hay ninguna) y se cruzaron con los diagnósticos de los optometristas (Tablas 40 y 41).

**Tabla 40. La exactitud del diagnóstico del optometrista 1 para las retinopatías derivables, comparando su diagnóstico con el del oftalmólogo.**

	Oftalmólogo		Total
	RD moderada	RD grave	
<b>Optometrista 1</b>			
RD leve	4	0	4
RD moderada	10	0	10
RD grave	2	3	5
RD prolif.	0	1	1
Tto con láser	4	1	5
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	<b>25</b>

La interpretación del resultado es la siguiente: del total de retinopatías derivables diagnosticadas según el oftalmólogo (n=25), el optometrista 1 clasificó como derivables a 16 (64%); 16 es la suma de ojos con retinopatía moderada, grave y proliferativa que diagnosticó el optometrista 1. Concretamente, concordaron perfectamente 13 ojos, moderada-moderada (10) y grave-grave (3), lo que supone un 52% del total.

**Tabla 41. La exactitud del diagnóstico del optometrista 2 para las retinopatías derivables, comparando su diagnóstico con el del oftalmólogo.**

	Oftalmólogo		Total
	RD moderada	RD grave	
<b>Optometrista 2</b>			
RD leve	3	0	3
RD moderada	8	1	9
RD grave	5	4	9
Tto con láser	4	0	4
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	<b>25</b>

En el caso del optometrista 2, del total de retinopatías derivables según el oftalmólogo, fueron clasificadas como derivables 18 (72%). 18 es la suma de ojos con retinopatía moderada y grave que diagnosticó el optometrista 2. Concordaron perfectamente 12 diagnósticos, moderada-moderada (8) y grave-grave (4), lo que supone un 48% del total.

## Novena fase

### Análisis del impacto del programa en el funcionamiento de las Consultas Externas de Oftalmología.

Durante el periodo del estudio (desde 1 de abril de 2004 hasta 31 de marzo de 2006) fueron remitidos al programa de cribaje de la RD mediante la CNM 5773 pacientes. 156 presentaban DM tipo 1, 5228 DM tipo 2 y en los 389 restantes no disponíamos de la información acerca del tipo de DM.

Las retinografías eran tomadas en los Centros de Atención Primaria de las tres principales localidades de la comarca del Vallès Oriental (Mollet, Granollers y Sant Celoni). El periodo de permanencia de la CNM en cada localidad dependía del número de individuos a cribar.

Ello suponía que cada uno de los tres optometristas que realizaban las retinografías dedicara a esa tarea una mañana a la semana. La suma de los días dedicados a la toma de las retinografías ascendió a cabo de 2 años a 270 (descontando los periodos vacacionales). El número previsto de pacientes a cribar durante un módulo era de 25-30. No todos los días la agenda estaba llena porque la citación de los pacientes se realizaba desde la Atención Primaria y no dependía de Servicio de Oftalmología.

Una vez realizadas las retinografías, el oftalmólogo dedicaba un promedio de 2 minutos para su visualización y evaluación y la emisión de un informe para el médico de Atención Primaria. Eso suponía que durante una mañana podía valorar a 150 pacientes, lo cual equivale a 39 mañanas dedicadas a ese trabajo durante los 2 años del estudio (una mañana cada 2-3 semanas, dependiendo de la demanda).

El mismo trabajo de visitar a 5773 pacientes diabéticos realizado de forma convencional (25-30 visitas a lo largo de la mañana, los pacientes valorados primero por el optometrista y posteriormente por el oftalmólogo) supondría entre 193 y 230 días de trabajo conjunto de los optometristas y oftalmólogos (aproximadamente 2- 2,5 días a la semana dedicados exclusivamente al cribaje de la RD).

Por otro lado, el programa generaba nuevas visitas de los pacientes con hallazgos patológicos que precisaban de un estudio. Fueron remitidos a Consultas Externas de Oftalmología:

- 259 pacientes con imágenes no valorables (4,5%)
- 136 pacientes con el diagnóstico de RDNP moderada
- 69 pacientes con el diagnóstico de RDNP severa
- 5 pacientes con el diagnóstico de RD proliferativa
- 95 pacientes con evidencia de tratamiento con láser previo que precisaban de un control

Estos individuos suman 564, lo cual significa aproximadamente 19-23 mañanas de trabajo de un optometrista y un oftalmólogo (aproximadamente 1 sesión cada 4-5 semanas, si fuera dedicada exclusivamente al estudio de los pacientes derivados de la CNM).

Sin embargo, no hay que olvidar que la CNM es una herramienta muy potente de diagnóstico por imagen y es capaz de detectar muchas otras patologías oculares que también precisan de un estudio y/o tratamiento. Durante el periodo estudiado fueron remitidos a Consultas Externas para valoración pacientes sin RD, pero con las siguientes enfermedades:

- 67 pacientes con DMAE (1,1%)
- 76 pacientes con sospecha de glaucoma (1,3%)
- 49 pacientes con patologías de la interfase vítreoretiniana (membrana epirretiniana, tracción vítreomacular, agujero macular) (0,8%)
- 20 pacientes con oclusiones venosas (0,3%)
- 1 paciente con desprendimiento de retina rhexmatógeno (0,12%)
- 12 pacientes con nevus coroideo (0,2%)

Estos pacientes suman 225 visitas, lo cual supone 8-9 mañanas de trabajo de un optometrista y un oftalmólogo. Los datos se resumen en la Tabla 42.

**Tabla 42. Número de visitas realizadas durante el periodo del estudio, con el número de días empleados por los optometristas y los oftalmólogos y el ahorro del tiempo que supone la utilización de la CNM.**

	Número visitas	Días empleados	
		Optometrista	Oftalmólogo
<b>Cribaje RD convencional en CCEE (hipotético)</b>	5773	210	210
<b>Realizadas con CNM</b>	5773	270	39
<b>Generadas por RD</b>	564	21	21
<b>Generadas por otras patologías</b>	225	9	9
<b>Ahorrados/as</b>	<b>4984</b>	<b>-90</b>	<b>141</b>

Vemos que la utilización del sistema de cribaje mediante la CNM comporta el aumento del tiempo de dedicación por parte de los técnicos (optometristas) en un 42,8% y una reducción de un 67,1% del trabajo del especialista.

# DISCUSIÓN

## Discusión del método

### Cribaje de la retinopatía diabética

#### Métodos de cribaje disponibles

Uno de los mayores retos en la oftalmología actual es la eliminación de la ceguera causada por la DM.<sup>58</sup> A pesar de que va mejorando nuestro conocimiento de los mecanismos de la patogenia de la RD y del edema macular y de que disponemos de cada vez más herramientas del diagnóstico y tratamiento, la diabetes mellitus sigue siendo una de las causas más importantes de pérdida de visión en los países desarrollados.

La exploración de los pacientes diabéticos para la presencia de la RD cumple con los principales criterios para los sistemas de cribaje descritos por la OMS<sup>2</sup>:

- la retinopatía diabética es un problema sanitario importante con una fase presintomática identificable
- el tratamiento de los pacientes con RD es seguro, eficaz y universalmente aceptado
- el coste-eficacia de un diagnóstico y tratamiento precoz para el sistema sanitario es abrumador<sup>34, 59</sup>

(Como tratamiento de la RD los autores entienden la fotocoagulación con láser y vitrectomía, que han demostrado su eficacia. Los nuevos tratamientos, sobre todo la triamcinolona intravítrea para el edema macular diabético, no han demostrado eficacia a largo plazo.)<sup>60</sup>

Sin embargo, no hay consenso acerca del método del cribaje.<sup>34, 35</sup> Las preguntas son: ¿cuál es el método de cribaje más eficaz? y ¿quién debería realizarlo? La variedad de los procedimientos utilizados en diferentes lugares pone de manifiesto que no existe un método ideal. La oftalmoscopia directa bajo midriasis ha demostrado ser muy poco sensible y no se recomienda para el cribaje de la RD.<sup>36</sup> La desventaja de la oftalmoscopia indirecta en la

lámpara de hendidura es que conlleva un difícil aprendizaje y no ofrece la posibilidad de guardar las imágenes en la historia del paciente para futuras revisiones.<sup>22</sup>

Gold standard para la detección y clasificación de la RD son retinografías estereoscópicas en color de los 7 campos, definida por el grupo del estudio ETDRS.<sup>37</sup> Aunque esta técnica es precisa y reproducible, es laboriosa y precisa de fotógrafos con experiencia, expertos en la interpretación de las imágenes, además de un sofisticado sistema de obtención de las mismas, procesamiento de las películas y su archivo. Entre la obtención de las imágenes y su interpretación en algunos estudios clínicos pueden pasar semanas. Finalmente, desde el punto de vista del paciente, es un método largo e incómodo. Por ello esta técnica se reserva como estándar para compararla con otros sistemas del cribaje.

En las primeras revisiones de la literatura científica la evidencia encontrada era poco consistente y no concluyente acerca de cuál es el método más eficaz en el cribaje de la RD.<sup>38</sup> Sin embargo, Bachmann y Nelson extrajeron los datos de varios estudios y determinaron que la fotografía del fondo del ojo era el método de elección.<sup>39</sup> Hutchinson et al. realizaron una revisión de la eficacia de diferentes métodos de cribaje de la RD.<sup>36</sup> En las Tablas 43, 44 y 45 están resumidas las sensibilidades y especificidades de cada método de cribaje de la RD, dependiendo del profesional que lo realiza.

**Tabla 43. Sensibilidad y especificidad de la oftalmoscopia directa realizada por diferentes profesionales.**

	Sensibilidad	Especificidad
Médicos de Atención Primaria	33%-67%	75%-100%
Optometristas	48%-82%	75%-95%
Diabetólogos	27%-81%	92%-99%
Enfermeras o técnicos	14%-55%	92%-99%
Residentes (cualquier RD)	64%	99%
Residentes (RDP)	13%	92%
Oftalmólogos	65%	97%

**Tabla 44. Sensibilidad y especificidad de la oftalmoscopia indirecta realizada por diferentes profesionales.**

	Sensibilidad	Especificidad
Optometristas (cualquier RD)	74%	84%
Optometristas (RD derivable)	100%	94%
Oftalmólogos	33%-82%	88%-99%

**Tabla 45. Sensibilidad y especificidad de la fotografía retiniana de 45 grados interpretada por diferentes profesionales.**

	Sensibilidad	Especificidad
Médicos de Atención Primaria	77%-100%	48%-96%
Optometristas	88%-91%	67%-82%
Diabetólogos	72%-89%	91%-93%
Técnicos entrenados	81%-100%	97%-100%
Oftalmólogos	89%	86%

Los autores concluyeron que la cámara no midriática utilizando midriasis farmacológica era la más eficaz, con niveles de sensibilidad que sobrepasaban el 80% en diferentes estudios<sup>36</sup> y la oftalmoscopia indirecta bajo midriasis para los casos donde era imposible obtener imágenes de buena calidad.

#### **El papel de la telemedicina en el cribaje de la RD**

Según la OMS, los programas de telemedicina son "diseñados para integrar los sistemas de telecomunicación dentro del diagnóstico e intervenciones terapéuticas para la práctica de la medicina curativa".<sup>2</sup>

Los sistemas de cribaje de la RD mediante la CNM digital han ganado aceptación en el mundo oftalmológico, sobre todo por su gran facilidad de manejo, eficacia, rapidez y posibilidad de almacenamiento de las imágenes para el control de calidad del sistema. La facilidad del manejo ha hecho que los técnicos se impliquen cada vez más en los programas del cribaje, disminuyendo la carga de trabajo del oftalmólogo y relegándolo al papel del consultor. Al mismo tiempo, ha disminuido la cantidad de pacientes diabéticos derivados a las consultas de oftalmología<sup>61, 62</sup>, con la consiguiente mejoría de los tiempos de espera para una visita o tratamiento y mejor funcionamiento del sistema. La evidencia indica que este método de cribaje de la RD es el que más gusta a los pacientes y en algunos casos mejora el cumplimiento de las recomendaciones del médico.<sup>63</sup> Sin embargo, el aspecto más importante es la reducción de nuevos casos de ceguera causados por la RD y se ha demostrado que un correcto cribaje y tratamiento precoz de la enfermedad amenazadora de la visión pueden reducir la incidencia de ceguera por la RD de más de un tercio.<sup>64, 65</sup> Ahora ya nadie se cuestiona que la telemedicina formará parte del sistema de salud ocular en un futuro próximo<sup>66</sup>, pero aún quedan muchas cuestiones por resolver, sobre todo las relacionadas con la sensibilidad y especificidad del método, la cobertura poblacional, la utilización o no de los midriáticos y su coste-efectividad. En nuestro trabajo hemos intentado arrojar un poco más de luz a algunos de estos asuntos tras dos años de funcionamiento del programa de cribaje en la comarca del Vallès Oriental.



### La sensibilidad y especificidad del método

Las recomendaciones para los sistemas de cribaje incluyen una sensibilidad superior al 80% y una especificidad superior al 95%<sup>67</sup>, aunque llama la atención que en las últimas recomendaciones para los sistemas de cribaje este apartado ha sido suprimido mientras que los demás estándares se elevan.<sup>68</sup> La finalidad es por supuesto reducir al mínimo los falsos negativos y los falsos positivos.

Las cámaras no midriáticas han demostrado tener una buena sensibilidad y especificidad para el cribaje de la retinopatía diabética, dependiendo del número de campos fotografiados.<sup>41, 42, 43, 44, 45</sup> Es lógico que los sistemas que utilizan retinografías de varios campos ofrecen la ventaja de cubrir más superficie retiniana y presentan una sensibilidad más elevada que una retinografía única, pero por el contrario requieren más tiempo para obtener e interpretar las imágenes y más experiencia por parte del técnico. Se trata de disponer de un sistema fiable, pero al mismo tiempo lo más sencillo posible (Figura 59).

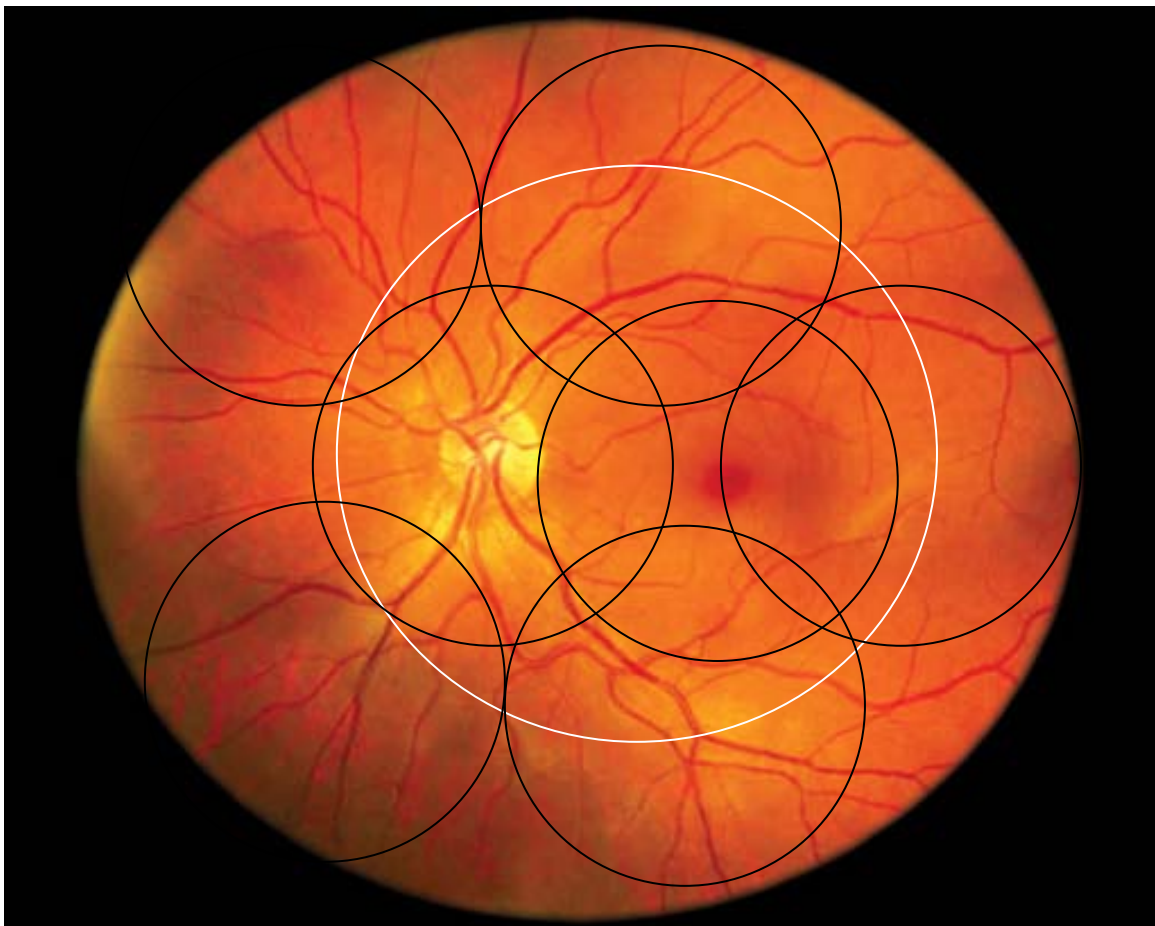


Fig. 59. Comparación de la parte de la retina explorada mediante la cámara no midriática (elipse blanca) con los siete campos standard utilizados en Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (círculos negros).

En el trabajo de Pandit y Taylor se estudió la sensibilidad y la especificidad de la CNM tipo Polaroid bajo midriasis farmacológica junto con la oftalmoscopia directa realizadas por diabetólogos y técnicos, comparándola con la exploración biomicroscópica en la lámpara de hendidura, realizada por un especialista en retina, para detectar la RD grave o proliferativa.<sup>69</sup> La sensibilidad y especificidad eran del 82,5% y 98%, respectivamente, en el caso de los diabetólogos y del 83,3% y 96,8%, respectivamente, en el caso de los técnicos. El resultado final fue una sensibilidad del 83,3% y una especificidad del 96,8% para ambos servicios juntos. Éste fue el resultado de una auditoría realizada en 1999-2000. En un estudio posterior, llevado a cabo entre 2001 y 2003, en el contexto del mismo programa, la sensibilidad y especificidad para la detección de la RD grave o proliferativa eran del 93,5% y 97,8%, respectivamente.<sup>48</sup>

Estos resultados son similares a los encontrados en otros estudios, donde las retinografías de campo único han demostrado una sensibilidad y la especificidad comparable a las fotografías de campos múltiples.<sup>40, 70</sup>

Herbert et al. estudiaron la sensibilidad, la especificidad y la tasa de imágenes de calidad insuficiente de la CNM comparándola con la exploración en la lámpara de hendidura bajo midriasis y encontraron que la especificidad y el porcentaje de imágenes de calidad insuficiente cumplían con las recomendaciones de la Asociación Británica de la Diabetes y que la baja sensibilidad se debía a la incapacidad de la CNM para detectar maculopatía mínima y signos de RD fuera de los 45 grados centrales. Los autores postulaban la adición de una retinografía nasal y una cuidadosa evaluación de la mácula con un umbral de derivación bajo si la calidad de la imagen era mala.<sup>71</sup>

Sin embargo, existen autores que critican este método y lo tildan de insuficiente. En primer lugar argumentan que el gold standard debería ser la retinografías estereoscópicas de 7 campos según ETDRS<sup>37</sup> y en segundo lugar razonan que el cálculo de sensibilidad y especificidad debería incluir también las imágenes no valorables, ya que la sensibilidad de la CNM se ve mermada por la cantidad de imágenes no valorables. Finalmente, argumentan que los pacientes con enfermedad amenazadora de visión diagnosticados en el servicio de oftalmología, derivados por otras vías que no sea la del cribaje deberían contar como falsos negativos.<sup>72</sup>

Moller et al. compararon una retinografía de 60 grados centrales con las retinografías de 7 campos según ETDRS en 36 ojos de 19 pacientes con RD moderada o más grave y encontraron que en el 11,1% de los ojos existían neovasos retinianos no detectados mediante la retinografía de 60 grados y sí visibles en las retinografías según ETDRS.<sup>73</sup> Los autores concluyeron que una retinografía de 60 grados era insuficiente como cribaje en pacientes con RD moderada o severa. Sin embargo, parece que los autores no emplearon el método correcto. Utilizaron la CNM como un instrumento de diagnóstico y no de cribaje. Demostraron que la CNM no sirve para detectar la neovascularización retiniana, pero olvidaron que en todos estos pacientes la CNM había servido para detectar una RD derivable.

Por consiguiente, los pacientes detectados habrían sido derivados al oftalmólogo y diagnosticados correctamente. De forma indirecta admiten que la CNM es útil para el cribaje de la RD.

En 2004 Williams et al. realizaron una revisión de literatura científica respecto a la fotografía del fondo del ojo de un solo campo para la Academia Americana de Oftalmología.<sup>47</sup> La pregunta era si la retinografía de un solo campo puede ser utilizada como herramienta del cribaje de la RD. Los autores revisaron 32 artículos y encontraron 3 publicaciones con evidencia del nivel I y 4 estudios con evidencia del nivel II que avalaban el uso de la CNM.

Existen tres estudios que comparan la fotografía no-midriática con el gold standard de las retinografías estereoscópicas en color de los 7 campos según ETDRS.<sup>37</sup> Pugh et al. cribó a 352 pacientes utilizando 4 métodos diferentes y posteriormente comparó los resultados con el gold standard.<sup>44</sup> Los 4 métodos eran: oftalmoscopia directa e indirecta bajo midriasis realizada por un oftalmólogo, oftalmoscopia directa bajo midriasis realizada por un asistente (physician's assistant), una sola retinografía de 45 grados centrales sin midriasis y un set de 3 retinografías de 45 grados bajo midriasis. La sensibilidad y especificidad eran del 33% y 99%, respectivamente, para la oftalmoscopia y del 61% y 85% para la retinografía única. Los autores concluyen que es posible realizar la fotografía del fondo del ojo con la CNM con un entrenamiento mínimo mientras que para poder realizar oftalmoscopia adecuadamente, el aprendizaje es mucho más largo.

En otro estudio que comparaba una retinografía tipo Polaroid u otra digital, de 45° centrales bajo midriasis con las retinografías de 7 campos las fotografías e imágenes digitales se demostró una sensibilidad del 72% y 74%, respectivamente, para detectar cualquier grado de la RD, y una sensibilidad del 90% y 85%, respectivamente para detectar RD amenazadora de la visión.<sup>74</sup>

En el tercer estudio Lin et al. calcularon la concordancia entre la cámara no-midriática monocromática y oftalmoscopia bajo midriasis con el estándar del ETDRS<sup>75</sup> y encontraron una excelente concordancia ( $Kappa=0,97$ ) entre la CNM y las fotografías de 7 campos utilizando sólo dos categorías (retinopatía derivable o no derivable). La sensibilidad y especificidad del método eran del 78% y 86%, respectivamente, y eran superiores a la oftalmoscopia indirecta, que demostró una sensibilidad apenas del 34% y una especificidad del 100%.

Los 4 estudios del nivel II de evidencia, según British Centre for Evidence-Based Medicine<sup>76</sup>, evaluaron la eficacia de la retinografía única utilizando la biomicroscopía indirecta como referencia. En el primero Williams et al. encontraron la sensibilidad y especificidad del 96% y 98%, respectivamente, para la detección de cualquier tipo de RD.<sup>77</sup> En otro estudio, donde se utilizó una retinografía única de 60°, bajo midriasis, la sensibilidad y especificidad eran del 93% y 89%, respectivamente, para la detección de cualquier RD, y del 100% y 75%, respectivamente, para la RD grave.<sup>78</sup> Maberley et al. hallaron una sensibilidad y especificidad

del 84% y 79%, respectivamente, para cualquier grado de la RD y 93% y 97%, respectivamente, para detectar la RD proliferativa o edema macular clínicamente significativo.<sup>79</sup> Estos datos contrastan con los de Herbert et al., quienes encontraron una sensibilidad muy baja (38%) y una especificidad buena de una retinografía de 45° única comparando con la oftalmoscopia indirecta bajo midriasis. En los últimos 3 estudios las retinografías se realizaban bajo midriasis debido a un porcentaje de fallos muy alto (el 83% de las retinografías de los 15 primeros pacientes fueron informadas como no valorables).

En un reciente estudio de Ahmed et al. la sensibilidad del método era de 98%, con la especificidad del 100% dentro de un grado de diferencia entre el diagnóstico de la CNM y la fundoscopia bajo midriasis.<sup>46</sup>

En nuestro programa la sensibilidad era del 93,8%, IC(95%)=78,76%-100%, y la especificidad era del 98,9% IC(95%)=95,89%-100%, utilizando como gold standard la exploración biomicroscópica en la lámpara de hendidura bajo midriasis farmacológica. Los valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN) para la prevalencia de la RD del 16% eran de 0,94 IC(95%)=0,79-1,00 y de 0,99 IC(95%)=0,96-1,00, respectivamente. Estos resultados son similares a los obtenidos por López-Bastida et al., quienes evaluaron la sensibilidad y especificidad de la CNM, utilizando 2 retinografías de 45° y una de 30° centrada en la mácula para obtener más definición de esta zona, en comparación con la oftalmoscopia indirecta bajo midriasis y encontraron una sensibilidad del 92% y una especificidad del 96% para la detección de cualquier grado de la RD. El VPP y VPN eran del 95% y 94%, respectivamente. Para la enfermedad amenazadora de la visión el método demostró una sensibilidad del 100%.<sup>80</sup>

### Otros programas de cribaje de la RD mediante la CNM

En 1995 el grupo multidisciplinario de especialistas en el Reino Unido publicó la declaración de Saint Vincent, donde se postulaba reducir nuevos casos de ceguera causados por la RD una tercera parte en 5 años.<sup>53</sup> Cuando este objetivo no fue logrado en 2000 a pesar de haberse creado varios sistemas del cribaje de la RD locales, Health Technology Board for Scotland (actualmente National Health Service Quality Improvement Scotland- NHS QIS) y, en paralelo, United Kingdom National Screening Committee (NSC) diseñaron sistemas de cribaje de la RD a nivel nacional.<sup>67, 81</sup> Ambos sistemas tienen varias similitudes: están dirigidos a toda la población diabética mayor de 12 años y pretenden cribar la RD anualmente mediante la CNM. Sin embargo, existen dos diferencias esenciales: mientras NSC recomienda realizar dos retinografías en cada ojo bajo midriasis farmacológica, el programa escocés considera una retinografía por ojo como suficiente y recomienda el uso de midriáticos (tropicamida) sólo cuando es imposible obtener una imagen de calidad. Otro factor común entre los dos programas es que los profesionales encargados del cribaje reciben formación adecuada, pero no son necesariamente ni oftalmólogos ni optometristas.<sup>82</sup>

En Newcastle existe un programa de cribaje de la RD utilizando una CNM Polaroid junto con oftalmoscopia directa desde 1985.<sup>68, 48</sup> A los pacientes se les toma la agudeza visual, instila una gota de tropicamida y realiza una retinografía de cada ojo, que, junto con el resultado de la oftalmoscopia directa permite el diagnóstico. Existen dos sistemas dentro del programa, uno localizado en las CCEE de Endocrinología y realizado por diabetólogos y otro, en los centros de Atención Primaria, donde trabajan técnicos especializados.

Cavallerano et al. describen un sistema de cribaje de la RD mediante la CNM en Boston, llamado Joslin Visual Network, dirigido a los pacientes diabéticos en los que en una exploración oftalmológica previa se detectó una RD no proliferativa leve o no se objetivaron signos de RD.<sup>83</sup> En su estudio los resultados eran comparables con las retinografías estereoscópicas de 7 campos según ETDRS.<sup>37</sup> El diagnóstico de la CNM era igual que el clínico en el 77,9% de los ojos y en todos estaba dentro de una categoría de RD de diferencia. Únicamente en un ojo la enfermedad progresó hasta requerir un tratamiento con láser por el edema macular clínicamente significativo.

Liverpool Diabetic Eye Study es un programa de cribaje que fue llevado a cabo en los años 1991-1999 y estaba basado en los centros de Atención Primaria (los pacientes que estaban bajo atención del oftalmólogo están excluidos del programa). Los pacientes fueron cribados, previa toma de la agudeza visual y bajo midriasis farmacológica, mediante la CNM, con tres retinografías de 45°. <sup>84, 85, 86, 87</sup>

López Bastida et al. describen un sistema de cribaje de la RD mediante la CNM en las Islas Canarias, donde fueron explorados 773 pacientes diabéticos de tipo 1 y de tipo 2, realizándose dos retinografías de 45° y una de 30° centrada en la mácula para obtener una mejor definición de esta área<sup>80</sup>, para determinar la sensibilidad y especificidad del método. Los autores no especifican, sin embargo, si el estudio descrito forma parte de un programa de cribaje establecido y dirigido a la población de riesgo entera, o si fue realizado para un fin concreto.

En Suecia, en la comarca de Estocolmo desde 1990 funciona un sistema de cribaje de la RD mediante la CNM móvil, donde a los pacientes con DM se les realiza 3 retinografías de 30° bajo midriasis farmacológica en sus centros de atención primaria y posteriormente las imágenes son interpretadas de manera centralizada.<sup>88</sup> El programa de cribaje ha conseguido llegar al 77% de pacientes con diabetes mientras que antes de implantarlo, solamente al 37% se les había realizado una exploración del fondo del ojo bajo midriasis en los 2 años anteriores. Se está planteando extender este servicio a todo el país.

### La clasificación de la RD

En nuestro sistema de cribaje de la RD utilizamos International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales<sup>20</sup>, donde añadimos las categorías de retinografías no valorables y los que presentaban evidencia de un tratamiento con láser previo. Ya que la presencia de engrosamiento retiniano en el área central de la mácula es difícil de diagnosticar mediante imágenes no estereoscópicas, clasificamos el edema macular en tres categorías: leve, cuando los microaneurismas y exudados están alejados de la fóvea; moderado, si las lesiones están situadas cerca del centro de la mácula; y severo, cuando están dentro del radio de 500 micras del centro de la fóvea.

En la Tabla 46 se compara la clasificación utilizada en nuestro programa con los niveles de la RD según ETDRS.<sup>20</sup>

**Tabla 46. La comparación entre la International Clinical Diabetic Retinopathy Scales y los niveles de la RD según Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)**

<b>International Clinical Diabetic Retinopathy Scales</b>	<b>Niveles de la RD según Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)</b>
No retinopatía aparente	Nivel 10: no RD
RDNP leve	Nivel 20: RDNP muy leve
RDNP moderada	Niveles 35, 43, 47: RDNP moderada
RDNP grave	Niveles 53 A-E: RDNP grave hasta muy grave
RDP	Niveles 61, 65, 71, 75, 81, 85: RDP, RDP con CAR, RDP avanzada

En nuestra opinión, es importante utilizar una clasificación sencilla y basada en repercusiones clínicas (por ejemplo, necesidad de un estudio más exhaustivo o necesidad de un tratamiento urgente).

En Liverpool Diabetic Eye Study se utilizó una clasificación muy similar, donde la RDNP grave, RDP y la maculopatía grave fueron englobadas como la RD amenazadora de la visión y constituían un criterio de derivación al especialista.<sup>84</sup>

Un sistema de clasificación similar fue creado en Inglaterra y Gales<sup>89</sup>, dentro del marco del National Screening Programme para la RD. Su finalidad principal era crear una clasificación mínima que pudiera satisfacer los requisitos del sistema de control de calidad. Los autores consideraron que el protocolo estaba diseñado para las necesidades de cribado y por ello el número de categorías podía ser mucho menor que en las clasificaciones clínicas, donde el factor determinante es la necesidad de seguimiento o tratamiento. Los autores consideraron

que el número de categorías podía ser bajo si lo era también el número de opciones de derivación de los pacientes como el resultado del programa. Así pues, las posibles derivaciones fueron reducidas hasta tres opciones:

- recibido al año
- derivación al servicio de oftalmología
- derivación urgente al servicio de oftalmología

Asimismo, consideraron que la mayor fuente de errores en la interpretación de las imágenes es la necesidad de contar las lesiones y los cuadrantes y simplemente basaron su clasificación en la presencia/ausencia de determinadas lesiones. En la clasificación de la maculopatía consideraron el radio de 1 diámetro del disco óptico como significativo, aunque en la discusión admiten que existe la tendencia a la sobreestimación de los exudados y microaneurismas cerca de la fóvea y que existen muchos expertos que recomiendan la reducción del radio significativo hasta la mitad de un diámetro del disco óptico, lo que equivale a las 500 micras que utilizamos nosotros en nuestra clasificación.

Así pues en la clasificación del NCS existen 4 categorías: R- retinopatía, M- maculopatía, P- fotocoagulación previa y U- no valorable.

La categoría R tiene 4 niveles: 0- no retinopatía, 1- retinopatía de base (se correspondería con la RDNP leve y moderada), 2- retinopatía preproliferativa (se corresponde con la RDNP grave) y, finalmente, 3- retinopatía proliferativa. Dentro de la categoría de la maculopatía y fotocoagulación únicamente existen dos posibilidades: 0- ausente, 1- presente. Los criterios de derivación son prácticamente iguales que en nuestro programa, si bien es cierto que los pacientes con RD moderada no son derivados para el estudio.<sup>89</sup> La consigna de los responsables del programa era: "simplificar, simplificar, simplificar" (sic!)

La concordancia entre varios especialistas es mayor si la clasificación tiene pocas, estrictamente definidas categorías, y no un sistema amplio, con más posibilidades de elección. Además, el análisis estadístico es más potente si utilizamos pocas categorías. Ello nos permite introducir más variables en el análisis y detectar asociaciones significativas con más facilidad.

En otro estudio, Gómez-Ulla et al. demostraron una concordancia excelente entre la clasificación de las imágenes digitales y la biomicroscopía indirecta con una lente de 90 dioptrías.<sup>90</sup> En este estudio, el 6% de los ojos estaban subclasificados en las imágenes digitales. Los autores lo atribuyen al hecho de que es difícil discernir entre neovasos, grandes hemorragias intrarretinianas e IRMA's en ojo con formas graves de la RD con componente hemorrágico. Postulan que el mejor enfoque de las imágenes utilizando los programas de procesado de imágenes podría mejorar la calidad de las fotografías y aumentar la exactitud del diagnóstico. No obstante, creemos que no es necesario insistir tanto en este aspecto, ya que lo que pretendemos hacer es identificar pacientes de riesgo y no diagnosticar

exactamente el grado de la RD. Ésta será la tarea del retinólogo, que podrá explorar al paciente bajo midriasis y posiblemente recurrirá a la angiografía.

Del mismo modo, dada la dificultad del diagnóstico del edema macular, los autores postulan combinar la fotografía del fondo del ojo con la toma de la agudeza visual y el test de Amsler. Sin embargo, la incorporación de la agudeza visual en el cribaje de la RD crearía un alto número de falsos positivos (pacientes no refraccionados correctamente u ojos ambliopes), aparte de enlentecer significativamente todo el proceso. Cabe recordar que en Gran Bretaña la toma de la agudeza visual sí forma parte del proceso de cribado, aunque los expertos admiten que esta exploración realizada por personal sin adecuada preparación o experiencia no es fiable y en ausencia de los exudados lipídicos en la mácula la agudeza visual tiene una utilidad limitada en la detección del edema macular.<sup>91</sup> Además, derivar a pacientes a la consulta de oftalmología únicamente por baja visión indefinida puede resultar en una sobrecarga del servicio.<sup>89</sup>

No obstante, la tecnología se encuentra en un constante desarrollo y ha sido presentado un trabajo sobre la fotografía no midriática estereoscópica<sup>92</sup>, aunque no ha sido posible, al menos de momento, su introducción en los sistemas de cribaje de la RD de forma rutinaria.<sup>93</sup> De hecho, la incorporación de la fotografía estereoscópica no mejoró la eficacia del método para la detección del edema macular clínicamente significativo.

### **Las características del estudio**

Es un estudio transversal que pretende analizar la prevalencia de la RD en una población de los pacientes diabéticos tipo 2 previamente no cribados. Mediante él se intentaba conocer la situación actual de la población diabética que no acude habitualmente a los controles del fondo del ojo. Los datos estadísticos acerca de la prevalencia de la RD se remontan a los grandes estudios de los años setenta y ochenta, sin embargo desde entonces ha cambiado por completo el diagnóstico y el manejo de los pacientes diabéticos. Uno esperaría que este cambio se tradujera en una disminución de la prevalencia y gravedad de la RD, no obstante carecemos de datos poblacionales al respecto.

Queríamos destacar varios aspectos del estudio que hemos realizado y que se presenta aquí. En primer lugar, el número de individuos estudiados es alto, más de 5200 personas, lo cual le da una potencia estadística importante.

En segundo lugar, el cribaje de la RD se ha realizado con la cámara no-midriática digital, en el marco de un sistema a nivel comarcal, interhospitalario, basado en los registros de la Atención Primaria, y en estrecha colaboración de los oftalmólogos con los optometristas y los médicos de cabecera. En nuestra opinión es la única posibilidad de crear un sistema de cribaje de la RD accesible para un gran número de pacientes y eficaz. El bajo porcentaje de los pacientes diabéticos tipo 1 que acudieron al screening con la cámara no midriática se debe a que estos pacientes son generalmente tratados por los endocrinólogos y no por los médicos de Atención Primaria y son derivados para la exploración del fondo del ojo



directamente a las Consultas Externas del Servicio de Oftalmología de sus respectivos hospitales.

En tercer lugar, se han incluido en él pacientes diabéticos tratados únicamente con dieta, que en la actualidad constituyen un porcentaje de los diabéticos nada despreciable. Se han realizado dos tipos de análisis, uno incluyéndolos en la población general y otro, únicamente teniendo en cuenta a los pacientes que requieren tratamiento farmacológico de la DM. De esta forma queríamos evitar un posible sesgo debido al alto porcentaje de individuos que, al menos en teoría, presentan menor riesgo de complicaciones crónicas de la DM.

Finalmente, los datos proporcionados por médicos de Atención Primaria acerca del tipo de la DM, tiempo de evolución, tratamiento y, sobre todo, control metabólico de los pacientes arrojan un poco de luz sobre la situación actual de la población diabética tipo 2 y confirman que ha mejorado el diagnóstico y el control metabólico de estos pacientes.

## Discusión de los resultados

### Población estudiada

Hemos comparado los datos demográficos y acerca de DM entre la población estudiada por nosotros y los grandes estudios poblacionales realizados en España y en otros países, principalmente en Reino Unido y los Estados Unidos.<sup>79, 86, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102</sup> (ver Tabla 47). Evidentemente, nuestro estudio presenta unas características que hacen cualquier comparación directa prácticamente imposible (son pacientes diabéticos únicamente del tipo 2, no cribados previamente, excluyendo todos los diabéticos ya controlados y tratados por el Servicio de Oftalmología), pero esta comparación sí nos aporta unos datos interesantes. Hemos incluido en este análisis los estudios con el número de pacientes igual o mayor a 500, con lo cual algunos de los grandes estudios poblacionales que no estaban dirigidos únicamente a los pacientes diabéticos, como The Blue Mountains Eye Study<sup>103</sup> o The Beaver Dam Eye Study<sup>104</sup> no aparecen en la tabla.

**Tabla 47. Comparación entre diferentes poblaciones diabéticas en grandes estudios poblacionales (los valores son expresados en porcentajes)**

Característica	Vallés Oriental	Extremadura*	Vizcaya*	Navarra*	Terrassa*	Islas Canarias*	Wisconsin	Newcastle*	EEUU*	Oregon e Indiana	UKPDS	Liverpool
Número pacientes	5228	3114	3646	500	1495	773	1370	2159	778	6993	2964	7231
Año realización	2004-2006	1997-2001	1995	1998	2003**	2007**	1980-1982	1990**	2002-2004	1997-1998	1983-1991	1991-1999
Sexo												
Masculino	53,1	37,6	47,5	47,6	44,0	48,0	-	-	52,7	51,0	58,4	53,9
Femenino	46,9	62,4	52,5	52,4	56,0	52,0	-	-	47,3	49,0	41,6	46,1
Edad												
<51 años	10,6	11,7	-	7,6	-	-	-	-	-	-	-	-
51-69 años	52,2	56,4	63^	49,8	66^	50,8^	65,4^	60^	64^	61,9^	52,9^	64,9^
≥70 años	37,1	31,9	-	42,6	-	-	-	-	-	-	-	-
Nivel medio HbA <sub>1c</sub>	6	-	-	-	-	-	10,4	8,3	-	7,8	9,2	-
Tiempo evolución DM												
<1 año	7,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	-
1-4,9 años	35,7	45,2	-	33,8	-	-	-	-	-	-	-	-
5-9,9 años	25,4	24,1	12,5^	16,2	-	9,8^	10,6^	9,0^	8,4^	2,8^	-	3,2^
≥10 años	31,6	30,7	-	50,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Tratamiento												
Dieta	26,7	19,4	-	30,2	-	-	-	-	33,6	-	-	42,9
ADO	58,8	49,5	45,0	50,0	-	-	-	-	56,2	-	-	48,1
Insulina	14,4	31,1	55,0	19,8	-	-	49,0	50,6	10,2	16,0	-	8,6

\*el estudio incluye también a pacientes diabéticos tipo 1

^valor medio

\*\* año de la publicación

En primer lugar, podemos apreciar que nuestro estudio con 5228 pacientes es uno de los más grandes que se hayan realizado y únicamente se ve superado en el número de individuos estudiados por el Liverpool Diabetic Eye Study<sup>87</sup> y el estudio americano en una población bien controlada<sup>94</sup> que, a su vez, se basó en una exploración fundoscópica clásica en el cribaje de la RD, no en la CNM. Lo hemos incluido en la comparación entre varios estudios porque aporta datos interesantes sobre el control metabólico de los pacientes y porcentajes de diferentes tratamientos en una población diabética, podríamos decir, moderna, y bien controlada. Sin embargo, ya que el método de exploración utilizado en este estudio era la exploración del fondo del ojo bajo midriasis farmacológica por un oftalmólogo, podemos concluir que nosotros hemos analizado uno de los grupos más numerosos cribados mediante la CNM.

La particularidad del nuestro estudio reside en el hecho que todos los pacientes son del tipo 2 y no habían sido cribados previamente. Lo confirma el hallazgo de un porcentaje muy bajo de pacientes con evidencia de un tratamiento con láser previo. No es así en los demás estudios. Únicamente cuatro de ellos tratan de pacientes diabéticos del tipo 2: obviamente el WESDR<sup>99</sup>, el estudio de Oregon e Indiana<sup>94</sup>, el UKPDS, que analizaba a pacientes con DM tipo 2 recién diagnosticados<sup>102</sup> y Liverpool Diabetic Eye Study.<sup>85, 87</sup> En el estudio navarro el porcentaje de pacientes del tipo 1 era muy reducido.<sup>96</sup> Los restantes incluyen pacientes con tipo 1 y tipo 2, lo cual puede ser discutible dadas las diferencias sustanciales entre ambos tipos de DM. Lo que diferencia nuestro análisis de los otros es que nosotros no pretendíamos explorar a la población diabética entera, sino a los no cribados previamente. Consideramos que la exploración de los pacientes ya controlados y tratados por el Servicio de Oftalmología no entraba en el concepto de "cribaje" puesto que aquellos pacientes ya estaban diagnosticados de la RD y preferíamos destinar los recursos a aquellos pacientes que, por la razón que fuera, no estaban controlados. La desventaja era que, automáticamente, los resultados dejaban de ser extrapolables a toda la población de los pacientes diabéticos, al tratarse únicamente de una fracción de esta población pero, por otro lado, creemos que nuestro estudio se ajusta mejor a la definición del cribaje y pudimos con los mismos recursos explorar a más pacientes que realmente lo necesitaban. Evidentemente, este abordaje hace que cualquier comparación con las prevalencias de la RD encontradas en otros estudios sea imposible, pero sí podemos comparar los datos demográficos y acerca de DM de nuestra muestra con las otras.

En la mayoría de los estudios, al igual que en el nuestro, prácticamente la mitad de los pacientes estudiados eran varones (53,1%). La excepción es el estudio extremeño, con menos del 40% de hombres. En este estudio la población estaba compuesta por más de 3.000 pacientes diabéticos no seleccionados, procedentes de distintos centros de asistencia diabetológica elegidos por muestreo aleatorio.<sup>98, 105</sup>

La media de la edad en nuestro estudio era de 64,6 años. La distribución de la edad era simétrica, siguiendo el patrón gaussiano. Este dato es muy similar a los encontrados en los demás estudios, incluso en los que incluían a los pacientes diabéticos del tipo 1 que, lógicamente, deberían bajar algo la media de la edad. Las únicas excepciones son el estudio canario, con la media de la edad de 50,8 años y el UKPDS, con la media de la edad de aproximadamente 53 años. No obstante, hay que subrayar que en el estudio canario casi un tercio de los pacientes en este estudio era del tipo 1, un porcentaje mucho más alto que en la población real<sup>80</sup> y en el UKPDS los pacientes diabéticos eran más jóvenes, al ser incluidos en el estudio en el momento del diagnóstico de la DM.<sup>102</sup>

En la muestra estudiada llama la atención un alto porcentaje de pacientes tratados únicamente con la dieta (26,7%), sin embargo, este dato se confirma en otros estudios. En el estudio extremeño el porcentaje de pacientes tratados únicamente con la dieta era del 19,4%, e incluso más alto que en nuestra muestra fue en el estudio navarro<sup>96</sup> y en el recién publicado estudio de una cohorte multi-étnica en los EEUU, donde superó el tercio de los pacientes.<sup>95</sup> En el estudio de Liverpool este porcentaje casi alcanzó el 43%.<sup>87</sup> Este dato confirma que en la actualidad muchos pacientes diabéticos se diagnostican en fases precoces de la enfermedad, cuando aún es posible controlar el nivel de glucemia con un cambio de hábitos, las medidas dietéticas y un aumento de la actividad física. El hecho de que se registre tanto en los estudios españoles como en un estudio americano nos hace pensar que probablemente sea una tendencia general, al menos en los países desarrollados.

Por lo que se refiere a la proporción de los pacientes tratados con insulina, podemos observar una tendencia clarísima a la baja. Así pues, en los estudios realizados antes del año 1995, como en el estudio de Wisconsin<sup>99</sup>, Newcastle<sup>100</sup> y del País Vasco<sup>97</sup>, los porcentajes de pacientes tratados con insulina rondan el 50%. Por lo contrario, ya en el estudio extremeño<sup>105</sup>, publicado en 1996, la proporción de los pacientes insulino-dependientes es de un tercio, aproximadamente, luego en Navarra el porcentaje de los pacientes tratados con insulina era del 20%<sup>96</sup> y en Oregon e Indiana tan sólo el 16% de los pacientes precisaban insulina para el control de la glucemia.<sup>94</sup> Este dato se aproxima al 14,4% hallado en nuestro estudio. En la cohorte multi-étnica en EEUU, estudiada entre 2002 y 2004, el porcentaje de los pacientes insulino-dependientes era del 10%, aproximadamente<sup>95</sup>, y aún menor en Liverpool (8,6%).<sup>87</sup> No hay que olvidar que en algunos de los estudios citados el porcentaje de los pacientes insulino-dependientes del tipo 2 puede ser más bajo, ya que la inclusión en el estudio de los pacientes del tipo 1, que son tratados con insulina por defecto, aumenta la proporción general.

Por lo que al tiempo de evolución de DM se refiere, la media del tiempo de la evolución era de 7,8 años y la mediana era de 5 años. El 7,3% de los pacientes fueron derivados al cribaje tras menos de un año desde el diagnóstico de la diabetes, el 35,7% presentaban la enfermedad de entre uno y cinco años de evolución, el 25,4% tenían la diabetes desde hacía entre 5 y 10 años y, finalmente, el 31,6% de los pacientes padecían de la diabetes durante

más de 10 años. Estos datos son similares a los de los demás estudios, donde la media del tiempo de evolución de DM estaba comprendida entre 8,4 y 10,6 años. Las únicas excepciones eran el estudio vasco, con la media de duración de diabetes ligeramente superior (12,5 años)<sup>97</sup> y los estudios americano e inglés, con la media de tiempo de evolución de DM alrededor de los 3 años.<sup>87, 94</sup>

La información sobre el nivel de la hemoglobina glicosilada estaba disponible sólo en el 70,2% de los pacientes, de los cuales el 43,8% presentaban buen control metabólico (HbA<sub>1c</sub> menor de 6,5%), el 47,2% tenían los niveles de HbA<sub>1c</sub> entre 6,5 y 9%, con un control aceptable y en el 9% de los casos, los niveles de la hemoglobina glicosilada eran mayores del 9%, lo cual significaba un mal control metabólico. La media era del 6%, claramente inferior a las encontradas en los demás estudios. Si bien es cierto que los datos de los estudios de Wisconsin<sup>99</sup>, Newcastle<sup>100</sup>, o incluso del UKPDS podrían considerarse algo anticuados, al tratarse de estudios realizados hace 30 y 20 años, respectivamente, en la población analizada en Oregon e Indiana, que los propios autores definen como "bien controlada", con un porcentaje de pacientes tratados con insulina similar al nuestro y el tiempo de evolución de DM muy inferior, la media de la HbA<sub>1c</sub> era del 7,8%<sup>94</sup>, muy superior a la nuestra. En nuestra opinión, podría tratarse de un sesgo en la población estudiada por nosotros. El dato de la HbA<sub>1c</sub> sólo estaba disponible en algo más de dos de cada tres pacientes y uno podría pensar que los pacientes que llevan buen control de su enfermedad podrían ser más propensos a realizar este análisis. Una media de la HbA<sub>1c</sub> del 6% en una población diabética es muy baja. De todas formas, de los estudios citados, únicamente cuatro habían recogido este dato.

Curiosamente, existían diferencias significativas entre el grupo masculino y el femenino en referencia al tipo del tratamiento, edad y la duración de la enfermedad. No obstante, no había diferencias significativas del nivel de la HbA<sub>1c</sub> entre los dos grupos. Este hallazgo no se confirma en los demás estudios porque no consta que se haya realizado este análisis, aunque en los estudios vasco y extremeño el porcentaje de afectación por la RD es ligeramente superior en el sexo femenino, sin llegar a tener significancia estadística. Creemos que este hallazgo es simplemente un reflejo de la situación demográfica en España, donde las mujeres tienen mayor esperanza de vida que los varones y por lo tanto son mayores, presentan mayor tiempo de la evolución de DM y, por consiguiente, mayor necesidad de tratamiento con insulina.

Como era de esperar, había diferencias significativas entre los diferentes grupos de tratamiento. Los pacientes tratados con insulina eran mayores, con el mayor tiempo de evolución de la diabetes y, a pesar de la administración de insulina, con peor control metabólico. Estos datos se confirman en prácticamente todos los estudios anteriormente citados. Además, en el grupo de los pacientes insulino dependientes había una mayor proporción de mujeres.

### Prevalencia de la RD

Existen datos muy dispares acerca de la prevalencia de la retinopatía entre los pacientes diabéticos. En Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), que fue realizado en los años 1980-1982, antes de que un control agresivo de los factores de riesgo empezara a ser un estándar en el tratamiento de la DM, la prevalencia de la RD hallada fue entre el 70,4% y el 73,3% en los diabéticos tipo 1<sup>106</sup> y del 54,4% en los diabéticos tipo 2.<sup>99</sup> Además, los autores encontraron que entre los pacientes diabéticos del tipo 2, la prevalencia de la RD era del 23% en los pacientes con 2 años o menos de duración de la DM y que no eran tratados con insulina y del 30% en los tratados con insulina y con 2 años o menos de duración de la enfermedad. El 3% de los individuos no tratados con insulina y con la duración de la enfermedad de 2 años o menos presentaban RD proliferativa.

En la década de los años 80 y 90 se realizaron estudios dirigidos al control de los factores de riesgo de la RD y que demostraron que un control metabólico intensivo junto con el de la hipertensión arterial disminuye la incidencia de las complicaciones microvasculares de la DM. Se trata de Diabetes Control and Complications Trial, que estudió la intensificación del control metabólico en los diabéticos tipo 1<sup>14, 107, 108</sup> y del United Kingdom Prospective Diabetes Study, que analizó el mismo efecto en los diabéticos del tipo 2, además del control de la hipertensión arterial.<sup>15, 102, 109</sup> A partir de allí cambiaron los conceptos del tratamiento de la DM y en la actualidad el objetivo es alcanzar los niveles de HbA<sub>1c</sub> los más bajos posible. Era de esperar que este cambio de mentalidad y de pautas de tratamiento se tradujera en la disminución de la prevalencia de la RD al cabo de un tiempo.

En nuestro estudio la prevalencia de la RD era del 11,9% en el grupo entero y del 14,6% entre los pacientes tratados farmacológicamente. Cabe recordar que eran nuevos casos de RD, en una población de individuos no cribados previamente o cuyo cribaje había sido errático. Los pacientes ya controlados o tratados en el Servicio de Oftalmología no participaron en el programa. Estos hallazgos son similares a los encontrados en el programa de cribaje mediante la CNM en la comarca del Vallès Oriental, donde la prevalencia de la RD conocida antes de la aplicación del programa era del 15% y aumentó hasta el 28%. El 22% de los pacientes presentaban RD sin maculopatía, el 5% RD con maculopatía, el 0,1% presentaba RD grave y el 0,7% RD proliferativa. En el 11% de los casos era imposible obtener retinografías de calidad suficiente. En total, el 39% de los pacientes cribados fueron remitidos al Servicio de Oftalmología por presentar lesiones compatibles con la RD o imágenes no valorables.<sup>101</sup> Según los datos de CatSalut la prevalencia de la RD en Catalunya es del 29%.<sup>55</sup>

En Devon, Inglaterra, se encontró una prevalencia de la RD del 27%; el 15,5% eran casos nuevos de retinopatía. Este número era más alto del anticipado en una población cribada 5 años antes.<sup>110</sup>

En el programa de cribaje de la RD en Dundee, Escocia, la prevalencia de la RD es muy similar a la encontrada en nuestro estudio<sup>61</sup>. En Dundee el 76,4% de la población no presentaba signos de RD, el 14,1% presentaba signos de una RD leve, 0,8% moderada, 0,2% grave, y 0,1% proliferativa. Además, el 1,1% de los pacientes presentaban maculopatía susceptible de derivación a la consulta de oftalmología y el 2,8% maculopatía que precisaba derivación al especialista. El 4,6% de las imágenes no eran valorables. Cabe destacar que aunque en principio este programa estaba dirigido a la población entera de los pacientes con DM, los autores no facilitan los datos de la cobertura poblacional.

En la población diabética del Estocolmo la prevalencia de la RD era del 34%- el 29% de los pacientes presentaban RD no proliferativa que no precisaba un estudio más exhaustivo, el 1,1% RD no proliferativa que requirió derivación al oftalmólogo, el 0,5% RD proliferativa y el 3,6% de los sujetos cribados presentaban afectación macular.<sup>88</sup>

En Liverpool Diabetic Eye Study (LDES) realizado entre 1991 y 1999, el 73% de los pacientes no presentaban RD en la exploración basal, el 18% presentaban RD leve, 5% moderada, 0,3% severa y 0,5% RD proliferativa. En el 2% de los pacientes las retinografías no eran valorables.<sup>85</sup> En otro estudio, llevado a cabo en 1996 en la misma área, pero mediante una exploración bajo midriasis por un especialista de retina, la prevalencia de la RD en los pacientes diabéticos tipo 2 que no precisaban insulina era del 31,3% y en los insulino dependientes del 45,0%.<sup>111</sup> La diferencia se debe al hecho que en LDES los pacientes diabéticos ya controlados por el oftalmólogo fueron excluidos del estudio.<sup>85</sup>

Los resultados del estudio Beaver Dam son muy dispares para diferentes grupos de tratamiento. Así pues, en los pacientes que precisaban tratamiento con insulina la prevalencia de la RD era del 69,6% mientras que en el grupo tratado con los hipoglucemiantes orales y/o dieta la prevalencia de la RD era del 29,9%. De la misma manera, la RDP estaba presente en el 6,3% y en el 0,4% de los pacientes tratados con insulina y con los antidiabéticos orales, respectivamente.

También en España se han realizado varios estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de la RD y que difieren bastante, dependiendo de la Comunidad Autónoma donde fueron llevados a cabo. Así pues, en el estudio canario la prevalencia de la RD era del 42,5% (32,9% con RD de base y 9,6% con RD amenazadora de la visión).<sup>80</sup> Sin embargo, la muestra cribada no es representativa de la población diabética por varias razones: alto porcentaje de pacientes con la DM tipo 1 (30,5%), la edad media de los pacientes estudiados era de 50,8 años y el tiempo de evolución medio era de 9,8 años. Los propios autores admiten que estos valores no son representativos para la población diabética general. Por otro lado, del estudio fueron excluidos los pacientes con cataratas, los previamente tratados con láser y los que eran incapaces de dar el consentimiento informado o por su estado general o discapacidad física, eran incapaces de colaborar durante la exploración. En estos grupos, por su deterioro general u ocular, uno podría esperar una mayor prevalencia de la

RD. De hecho, en nuestro estudio, los pacientes con imágenes no valorables debido a la catarata tenían más riesgo de presentar la RD que los con imágenes de buena calidad.

En otro estudio llevado a cabo en Pamplona, la prevalencia de la RD era del 66,7% en los diabéticos tipo 1 y 23,5% en los pacientes tipo 2.<sup>96</sup> En este estudio llama la atención que el 30,2% de los pacientes diabéticos tipo 2 estaban tratados únicamente con la dieta. Este dato es muy similar al 26,7% de los tratados con la dieta en nuestra muestra e indica que los programas de detección precoz de la DM están surgiendo efecto. Estos datos contrastan con los obtenidos en Vizcaya, donde la prevalencia de la RD era mayor en los diabéticos tipo 2 (43%) frente al 36% en los diabéticos tipo 1.<sup>97</sup> En Extremadura, la prevalencia encontrada en un gran estudio epidemiológico de campo a mediados de los años 90 fue del 49,8% en el tipo 1 y del 38,6% en el tipo 2.<sup>105</sup> El estudio de la prevalencia de la RD continuó en esta Comunidad Autónoma, en el marco del Proyecto Extremadura para prevención de la ceguera y en los años 1997-2001 la prevalencia hallada de la RD en los pacientes diabéticos tipo 2 disminuyó hasta el 34,5%.<sup>98</sup>

Uno de los últimos datos acerca de la prevalencia de la RD en los EEUU en los diabéticos tipo 2 lo encontramos en el Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), donde la prevalencia de la RD era del 33,2%. Este resultado varía según la raza de los participantes, siendo el más alto entre los afroamericanos (36,7%) e hispanos (37,4%) y mucho más bajo en los blancos (24,8%) y los asiáticos (25,7%).<sup>95</sup> Sea como fuere, está obvio que estos resultados distan del 54,4% encontrado en el WESDR y que aquel hallazgo, por importante que fuera, puede pasar a la historia. También llama la atención que R. Klein, uno de los autores del WESDR y coautor de este estudio y el más encarecido detractor de la CNM la utilizara por primera vez en su estudio.

En un meta-análisis, Williams et al. recogieron los datos publicados al respecto y confirmaron su disparidad, que atribuyen a que algunos estudios son poblacionales y otros estudian a los pacientes que acuden a un centro sanitario, y a que las exploraciones se realizaron con métodos diferentes. Así pues, la prevalencia de la RD en diferentes estudios en los EEUU varía desde el 7% hasta el 55%, en Gran Bretaña entre el 21% y el 52% y en el resto de Europa entre el 32,6% y el 61,8%.<sup>112</sup> De los grandes estudios poblacionales hay que mencionar, aparte del WEDRS, Beaver Dam Eye Study en los Estados Unidos, que encontró una prevalencia del 37% de la RD<sup>104</sup> y el estudio de Rotterdam, donde la prevalencia de la RD era del 26%.<sup>113</sup> En Australia, el estudio más grande sobre la RD es el Newcastle Diabetic Retinopathy Study. Era un estudio longitudinal de pacientes diabéticos de todas las edades, que fue realizado a lo largo de 11 años y la prevalencia de la RD encontrada fue del 35%.<sup>114</sup> Por lo contrario, el 29% de los 4744 pacientes mayores de 40 años incluidos en Visual Impairment Project presentaban RD, con el 2,8% de enfermedad amenazadora de la visión. La prevalencia de la RD entre los pacientes tipo 2 era del 28,3%.<sup>115</sup> En otro estudio poblacional australiano (The Blue Mountains Eye Study) la prevalencia de la RD estaba entre medio (el 32,4%).<sup>103</sup> Sin embargo, en el Reino Unido, en un estudio poblacional de 10.709 pacientes diabéticos la prevalencia de la RD era mucho más baja, del 16,5%.<sup>116</sup> En la India



dos grandes estudios poblacionales estaban dirigidos a los pacientes diabéticos tipo 2. En uno, de 6792 pacientes, el 34,1% presentaban RD<sup>117</sup> y en otro, de 3010 individuos, la prevalencia de la RD era mucho menos (el 20%).<sup>112</sup> En Libia, un estudio de 8922 pacientes diabéticos tipo 2 encontró una prevalencia de la RD del 30,5%.<sup>118</sup>

En nuestra población la prevalencia de la RD varía de forma significativa entre los diferentes grupos de tratamiento. Era baja en el grupo tratado únicamente con la dieta (3,3% con RD leve y 0,3% de RD moderada, lo que representa 3 casos de retinopatía derivable entre 1165 pacientes), media en el grupo tratado con ADO (9,2%) y mucho más alta en los individuos insulino dependientes (29,2%). Este hallazgo es similar al descrito en el Liverpool Diabetic Eye Study, donde la prevalencia de la RD era diferente en los tres grupos de tratamiento: de los pacientes tratados con dieta el 86,8% no presentaban signos de la RD, de los pacientes con tratamiento oral menos del 74,2 eran libres de lesiones de retinopatía y de los tratados con insulina, menos del 56,7% no presentaban RD en la exploración basal.<sup>85</sup>

Es importante recordar que la RD puede estar presente en el momento de la diagnosis de DM. En nuestro estudio el 5,3% de los pacientes cribados durante un año del momento de la diagnosis de DM presentaba lesiones compatibles con la RD. Esta prevalencia era muy similar a la encontrada en los pacientes con la duración de la DM entre 1 y 5 años. En otros estudios los resultados son muy dispares: la prevalencia de la RD en los pacientes tipo 2 recién diagnosticados varía entre el 6,7 y el 30,2%.<sup>112</sup> Esta prevalencia era especialmente alta en los pacientes que participaron en United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). En el subgrupo de los 2964 pacientes de raza blanca recién diagnosticados, RD estaba presente en el 39% de los varones y en el 35% de las mujeres. Los autores subrayan sin embargo, que el 97% de estos individuos presentaban 3 microaneurismas o menos.<sup>102</sup> Por lo contrario, en un estudio realizado en Oregon e Indiana en los años 1997 y 1998 solamente en el 2% de los pacientes estaba presente la RD en el primer año del diagnóstico de la DM.<sup>94</sup> En el estudio de Madras, India, el 7,2% y el 0,3% de los pacientes diabéticos del tipo 2 presentaban signos de RD no proliferativa y proliferativa, respectivamente, en el momento del diagnóstico de la DM<sup>117</sup> y en Beaver Dam Eye Study, el 10,2% de los pacientes con DM tipo 2 recién diagnosticados presentaban signos de RD. Ningún paciente presentaba RD proliferativa y el edema macular estaba presente en el 2% de los individuos analizados.<sup>104</sup>

Aún siendo un estudio transversal, hemos detectado en la población estudiada aumento de la prevalencia de la RD con el tiempo de evolución de la DM (Fig. 39). La tendencia más llamativa es el aumento de la prevalencia de la RD (de cualquier grado) en los pacientes insulino dependientes. Aunque podría parecer que hasta los 13 años de tiempo de evolución de la DM la prevalencia aumenta claramente y posteriormente disminuye hasta los 15 años para luego volver a aumentar, creemos que esta aparente pérdida de tendencia se debe a que el grupo de los pacientes insulino dependientes ha sido dividido entre 10 (periodos de 2 años). Si tenemos en cuenta que se detectaron 205 casos de RD entre 632 pacientes tratados con insulina y se analizó el tiempo de evolución de estos 205 pacientes, es lógico que la curva de la tendencia sea bastante irregular (por el reducido tamaño de los grupos en

diferentes periodos de tiempo de evolución). Por la misma razón la curva de prevalencia de RD en los pacientes tratados con ADO muestra un crecimiento más consistente aunque menos pronunciado (331 casos de RD detectados). Sin embargo, no hemos detectado ninguna tendencia clara en la prevalencia de RD grave y proliferativa debido al reducido número de estos casos.

De manera similar que el tipo de tratamiento y el tiempo de evolución de la DM, el nivel de HbA<sub>1c</sub> se asociaba con la RD. En el grupo de los pacientes con buen control metabólico (HbA<sub>1c</sub><6.5%) la prevalencia de la RD era del 6.5% mientras que en el grupo del mal control (HbA<sub>1c</sub>>9%) el 18.7% de los pacientes presentaba lesiones retinianas. Además, nuestros resultados indican que la prevalencia de la RD aumenta con el tiempo, sobre todo a partir de los 5 años de duración de la enfermedad. Los demás autores citados anteriormente confirman estas tendencias.<sup>94, 95, 96, 97, 98, 99, 105</sup>

Los autores de la meta-análisis sobre la prevalencia de la RD reconocen que la literatura está dominada por los pocos grandes estudios clásicos, como WESDR, UKPDS, DCCT, o ETDRS. Sin embargo, estos estudios, por importantes que fueran, están anticuados y reflejan tratamientos que ahora han cambiado.<sup>112</sup> De ahí la necesidad de nuevos estudios poblacionales sobre la RD.

### **Factores de riesgo para la RD**

En nuestro estudio, en el análisis univariado la duración de la DM, el nivel de la HbA<sub>1c</sub> y el tipo de tratamiento estaban relacionados con la RD en los pacientes diabéticos tipo 2. Todos ellos incluidos en un modelo único permanecieron asociados de manera significativa con la prevalencia de la RD. En el análisis multivariado encontramos que la asociación entre la prevalencia de la RD y el tipo de tratamiento depende del sexo del individuo. Creemos que esta interacción no es una consecuencia del sexo en sí, sino un resultado de las diferencias entre el grupo masculino y femenino en esta muestra. Las mujeres presentaban en mayor proporción las características asociadas con mayor prevalencia de la RD: eran mayores, con el tiempo de evolución de la DM más largo y mayor porcentaje de tratamiento con insulina .

El estudio extremeño encontró que los factores de riesgo para presentar la RD eran la DM tipo 1, el tiempo de evolución de la diabetes y la edad de los pacientes (los individuos de más de 60 años de edad tenían una frecuencia de la RD un 23% superior a los pacientes de 60 años o menos).<sup>98</sup>

Estos hallazgos son similares a los del WESRD, donde en el análisis multivariado la duración de la DM, mal control metabólico y el tratamiento con la insulina estaban asociados con la severidad de la RD, además de la presión sistólica alta y proteinuria.<sup>99</sup> También estaba asociado con la RD el tipo 1 de la DM. En un estudio posterior los autores analizaron factores de riesgo de la progresión de la RD y encontraron que en los diabéticos tipo 2 la edad más

joven, el mayor tiempo de evolución de la DM y el nivel más alto de la HbA<sub>1c</sub> se asociaban con una mayor incidencia y mayor gravedad de la RD a los 10 años de seguimiento.<sup>119</sup>

En el UKPDS los factores asociados con la severidad de la RD en el momento del diagnóstico de la DM eran los niveles altos de glucemia en el ayuno, presión arterial sistólica y diastólica alta, menor nivel de insulina en la sangre y la función de las células beta reducida. Además, en varones el consumo de alcohol y en mujeres menor peso y mayor nivel de la HbA<sub>1c</sub> se asociaban con la severidad de la RD.<sup>102</sup> Durante 6 años de seguimiento, la incidencia de la RD se asociaba con la mayor glucemia basal, mayor nivel de la HbA<sub>1c</sub> durante el seguimiento, presión arterial alta y no tabaquismo. En los pacientes que ya presentaban RD en la primera exploración, la progresión de retinopatía se asociaba con mayor edad, sexo masculino, mayor nivel de la HbA<sub>1c</sub> y no tabaquismo.<sup>120</sup>

En Liverpool Diabetic Eye Study la duración de la DM y el tipo de tratamiento estaban asociados con la incidencia de la RD.<sup>85, 87</sup> Este estudio no analizó el nivel de glucemia ni el de la HbA<sub>1c</sub>.

En el estudio indio de 6792 pacientes diabéticos tipo 2, las variables asociadas con la RD eran la duración de la diabetes, el nivel de la HbA<sub>1c</sub>, el tipo de tratamiento (insulina versus hipoglucemiantes orales), presión arterial sistólica y diastólica y el nivel de creatinina en la sangre. El índice de la masa corporal (body mass index, BMI) se asociaba con la RD de forma inversa.<sup>117</sup>

Los resultados del Visual Impairment Project confirman la asociación de la RD con mayor duración de la diabetes y mayores niveles de la hemoglobina glicosilada.<sup>115</sup> Sin embargo, otro estudio poblacional australiano- The Blue Mountains Eye Study no confirma estos hallazgos, pero podría ser debido a la poca potencia estadística del estudio, reconocida por los propios autores.<sup>103</sup>

Parece que a pesar de las diferencias en el tiempo, la población estudiada, diseño de los estudios y el método de cribaje utilizado existen unos factores de riesgo para la RD universales. De hecho, estudios posteriores demostraron que modificación de algunos de estos factores cambia la incidencia y la progresión de la RD.<sup>14, 15, 107, 108, 109, 121</sup>

### Frecuencia de las exploraciones

Existe una creciente controversia acerca de la frecuencia de las exploraciones oculares en el cribaje de la RD. Mientras las recomendaciones clásicas basadas en la opinión de varios paneles de especialistas<sup>28, 35, 122</sup> reiteran la necesidad de cribado anual o más frecuente, cada vez hay más evidencia que las exploraciones deberían realizarse en función del control metabólico del paciente y la presencia de otros factores de riesgo.

American Diabetes Association recomienda el cribaje anual de todos los pacientes diabéticos tipo 2 y de todos los pacientes con DM tipo 1 mayores de 10 años.<sup>122</sup> Los autores reconocen la importancia de los hallazgos de Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, donde los pacientes con DM tipo 2 que no presentaban signos de RD en la exploración basal, no requerían una nueva exploración durante 4 años siguientes al presentar un riesgo de progresión de la RD bajo.<sup>98, 122</sup> Sin embargo, las exploraciones anuales estaban indicadas en los pacientes que presentaban proteinuria o mal control metabólico. La Asociación Americana de la Diabetes considera que, a pesar de este hallazgo, las exploraciones anuales son necesarias porque la población estudiada en el marco del WESDR puede no ser representativa de la población general estadounidense (poca representación de la población afro-americana, hispana o de origen asiático), la calidad del cribaje mediante las retinografías de 7 campos según ETDRS es difícil de conseguir en los programas nacionales y el control de calidad puede resultar en un aumento de falsos negativos y, finalmente, si el paciente no acude a la visita de cribaje y la siguiente es a los dos o tres años, el periodo sin control es inaceptablemente largo.<sup>122</sup> No obstante, en un artículo de consenso (consensus statement), publicado en 1996 por American Diabetes Association, en las recomendaciones sobre la frecuencia del cribaje se aventura que si la primera exploración del fondo del ojo se realizó mediante las fotografías de los 7 campos según ETDRS y no se hallaron signos de retinopatía, la siguiente exploración puede posponerse hasta los 4 años.<sup>123</sup>

Recomendaciones similares fueron publicadas por Retinopathy Working Party, como Protocol for Screening for Diabetic Retinopathy in Europe.<sup>28</sup> Se recomienda el cribaje a los 10 años para los niños con DM tipo 1 y posteriormente como mínimo cada 2 años, si no presentan retinopatía y anuales si la RD aparece. En los pacientes diabéticos tipo 2 se recomienda una exploración en el momento del diagnóstico y posteriormente bianual si no presentan signos de RD y anual o más frecuente si aparece la RD u otros factores de riesgo. Sin embargo, entre otras, aparecen recomendaciones de dilatar las pupilas con ciclopentolato o la combinación de fenilefrina y tropicamida, y usar como método de elección la oftalmoscopia directa. Hay que recordar que estas recomendaciones fueron publicadas en 1991 y ahora resultan algo desfasadas. En las publicadas en 1999, se recomienda una exploración anual o más frecuente, con la toma de agudeza visual y exploración o fotografía de fondo del ojo bajo midriasis.<sup>124</sup>

Klein en su artículo de opinión (Position Statement), publicado en enero de 2003, mantiene exactamente las mismas guías acerca de la frecuencia de las exploraciones, aunque admite

que cada vez existe más evidencia que el cribaje anual puede no ser necesario en algunos pacientes.<sup>29</sup> Sin embargo, Batchelder no comparte su opinión y argumenta que los hallazgos de la incidencia y progresión del WESDR realizado por propio Klein apoyan la tesis de aumentar el intervalo entre las exploraciones.<sup>125</sup> La publicación de Klein et al.<sup>126</sup> demuestra que de los 708 pacientes sin RD al principio del estudio, solamente entre el 1,2% y 2,5% desarrollaron RD proliferativa con características de alto riesgo después de 10 años de seguimiento.

Los resultados de dos grandes estudios poblacionales indican que el cribaje de la RD anual puede no ser necesario en los pacientes sin retinopatía en la primera exploración. En el estudio UKPDS, pacientes con recién diagnosticada DM tipo 2 y sin retinopatía en la primera exploración presentaban el riesgo del 0,2% de desarrollar RD susceptible de fotocoagulación a los 3 años, 1,1% a los 6 años y 2,6% a los 9 años de seguimiento.<sup>127</sup> Los pacientes que presentaban RD leve (sólo microaneurismas) en un ojo en la exploración basal requirieron tratamiento con láser en 0%, 1,9% y 4,7% de los casos a los 3, 6 y 9 años, respectivamente. Sin embargo, de los pacientes con las formas más severas de la RD en la exploración basal, el 15,3% y el 31,9% necesitaron fotocoagulación con láser a los 3 y 9 años de seguimiento, respectivamente.

Liverpool Eye Study incluyó a pacientes con diabetes de cualquier tiempo de duración y demostró que el riesgo de presentar RD derivable era del 0,3% para ambos tipos de DM al año y del 3,9% para los diabéticos tipo 1<sup>86</sup> y 1,8% a los 5 años para los diabéticos tipo 2<sup>85</sup> en aquellos pacientes que no presentaban retinopatía en la exploración basal. En los pacientes diabéticos del tipo 2 la tasa de progresión hacia la RD amenazadora de la visión era del 5% en 1 año para los pacientes con RD leve en la exploración basal y 15% con la RD moderada. Para obtener la probabilidad del 95% de no tener la RD amenazadora de la visión, los intervalos medios del cribado según la exploración basal eran: 5,4 años para la ausencia de la RD, 1 año para la RD leve y 0,3 años para la RD moderada (para los diabéticos tipo 1 5,7, 1,3 y 0,4 años, respectivamente). Los autores recomiendan el cribado de los pacientes sin signos de la RD y sin otros factores de riesgo cada 2-3 años, los pacientes con RD leve o los tratados con insulina o con la duración de la DM mayores de 20 años- anual, y para los pacientes con RD moderada- cada 3-6 meses.

Olafsdottir y Stefansson estudiaron la seguridad del cribaje bianual en los pacientes diabéticos sin RD. De los 296 pacientes incluidos en el estudio, después de 10 años de seguimiento, el 58,1% continuaba sin presentar signos de la RD, el 32,4% de los pacientes desarrolló RD leve, el 2% edema macular clínicamente significativo y, finalmente, el 7,8% y el 1,4% de los pacientes progresaron hasta la RD preproliferativa y proliferativa, respectivamente. Todos los pacientes con edema macular o RD proliferativa habían sido diagnosticados de RD leve o moderada mediante el cribaje y habían entrado en el protocolo de cribaje anual antes de que se desarrollase la enfermedad amenazadora de la visión. En ningún caso hubo un retraso en el tratamiento. Los autores concluyeron que el cribaje cada 2

años en los pacientes sin RD es seguro y eficaz y reduce el número de visitas en el sistema de cribaje en más del 25%.<sup>128</sup>

Singer et al. realizaron un meta-análisis de la literatura al respecto y concluyeron que las recomendaciones del cribaje vigentes son razonables, pero algunos cambios podrían aumentar su eficacia. El cambio más importante sería la reducción de la frecuencia del cribaje en los primeros años de evolución de la DM en algunos pacientes con DM tipo 2. Los autores admitían que las recomendaciones presentes tienen como objetivo detectar todos los casos de retinopatía susceptible de tratamiento pero argumentaban que este objetivo hacía que el sistema fuera ineficaz al incluir muchos pacientes con el riesgo de presentar RD muy bajo y ponían como ejemplo DM tipo 1, donde los pacientes no se criban en los primeros 5 años de la enfermedad porque el riesgo de presentar RD es ínfimo. Concluyeron que los pacientes diabéticos tipo 2 que no presentan signos de RD en la exploración inicial podrían esperar 4 años para la siguiente exploración. Este cambio en las recomendaciones resultaría en una reducción del número de las exploraciones en un 18% en más del 90% de pacientes diabéticos tipo 2.<sup>31</sup>

También nosotros somos de la opinión que la frecuencia de las exploraciones debería depender del riesgo individual de cada paciente. En primer lugar, nuestros resultados sugieren que si el control de la DM no requiere tratamiento farmacológico, únicamente dieta y ejercicio, tampoco requiere del cribaje de la RD. En el grupo estudiado encontramos a 3 pacientes con retinopatía diabética moderada entre 1165 individuos cribados, y ninguno de ellos precisó tratamiento. Podemos concluir que el cribaje de pacientes diabéticos tratados con dieta no es coste-eficaz. Por esta razón, el momento de iniciar el cribaje de la RD no sería la detección de la enfermedad, sino el inicio de un tratamiento farmacológico.

De manera similar, la prevalencia de la RD durante los primeros 5 años de la enfermedad permanece estable a niveles muy bajos. Por ello los pacientes explorados al inicio del tratamiento farmacológico sin signos de la RD podrían no necesitar una nueva exploración durante hasta los 5 años siguientes. No es un hallazgo nuevo, de hecho confirma los resultados de los estudios citados anteriormente.<sup>29, 85, 86, 99, 126, 127</sup>

Por supuesto, hay importantes excepciones. Los datos epidemiológicos del propio WESDR indican un mayor riesgo de aparición o progresión de la RD<sup>129</sup> o del edema macular<sup>130</sup> durante 14 y 10 años de seguimiento, respectivamente, con niveles elevados de la HbA<sub>1c</sub>. En nuestro estudio mal control metabólico y terapia con insulina eran importantes factores de riesgo para la RD y por ello los pacientes con niveles altos de HbA<sub>1c</sub> y los insulino dependientes deberían ser cribados cada año, independientemente del tiempo de evolución de la diabetes.

Se ha demostrado la asociación de otros factores de riesgo con la RD, como la hipertensión arterial o proteinuria. Se necesitan más estudios para determinar su posible impacto en la

frecuencia del cribaje. En la actualidad, los pacientes que presentan algún factor de riesgo para la progresión de la RD deberían ser cribados siguiendo las recomendaciones clásicas.

Vijan et al. utilizando un modelo estadístico calcularon el coste-eficacia de diferentes intervalos de cribaje de la RD en pacientes con DM tipo 2, estratificados por la edad y el nivel del control metabólico. Los objetivos primarios del estudio eran el tiempo de ceguera para cada paciente, quality-adjusted life-years (QALYs)<sup>131, 132</sup> y el coste de las exploraciones anuales o menos frecuentes comparando con la edad y el nivel de la HbA<sub>1c</sub>.<sup>133</sup> Los autores encontraron que, de media, un paciente de 45 años con un nivel de HbA<sub>1c</sub> de 11% (paciente de alto riesgo de desarrollar la enfermedad amenazadora de la visión) gana 21 días de visión si es cribado anualmente en vez de cada 3 años. Por lo contrario, un paciente de bajo riesgo (una persona de 65 años y con nivel de la HbA<sub>1c</sub> del 7%) ganaría en la misma situación sólo 3 días de visión. Asimismo, el coste-efectividad de las exploraciones anuales versus cada 2 años también varía; el screening anual del grupo de alto riesgo costaba 40,530 dólares extra por cada QALY ganado, mientras que en los pacientes de bajo riesgo costaba 211,570 dólares más por cada QALY ganado. Finalmente, el coste del screening anual versus bianual en los EEUU era calculado por 107,510 dólares por cada QALY ganado mientras si comparamos el cribaje cada 2 años versus cada 3 años, cada QALY ganado costaba 49,760 dólares.

Los autores argumentan que si se tuviera en cuenta el coste-eficacia del cribaje y se tuviese que adoptar una estrategia para todos los pacientes diabéticos en los EEUU, la mejor opción sería el cribaje bianual, teniendo en cuenta que habitualmente el valor de 50,000 dólares por QALY se considera una intervención coste-eficaz. Sin embargo, argumentan que es mejor ajustar las recomendaciones en cada caso y sugieren que el cribaje anual estuviese reservado para los pacientes con los niveles de la HbA<sub>1c</sub> por encima del 10%, mientras que el resto de la población diabética se cribaría cada 2 o 3 años, siendo el intervalo más largo reservado para los pacientes con un control metabólico excelente.

Aunque ampliamente criticado<sup>134, 135</sup>, sobre todo por utilizar un valor muy alto (0,69 QALY) para la pérdida de visión<sup>136</sup>, este estudio demuestra de una forma contundente que el cribaje anual versus cada 2 o 3 años en los pacientes de bajo riesgo aporta beneficios mínimos y los autores defienden que los medios malgastados en la actualidad en los pacientes que no requieren atención deberían ser destinados a mejorar la atención de los pacientes de alto riesgo que, por otro lado, son los que simplemente no acuden a las citas.<sup>133, 137</sup>

### Uso de midriáticos en la CNM

En un estudio la dilatación farmacológica causó la disminución del número de imágenes no valorable en el segundo ojo de 127 a 15 ojos.<sup>138</sup> Es lógico, dada la contracción pupilar después de la toma de la primera retinografía. De todas maneras, parece que si en el primer ojo era posible obtener la fotografía de una calidad suficiente, posiblemente al alargar el tiempo de espera para la segunda toma mejoraría la tasa de retinografías de buena calidad. En otro de estudio llevado a cabo por Murgatroyd et al. la midriasis redujo la proporción de fotografías no valorables del 26% hasta el 5% ( $p < 0,001$ ), aunque no aumentó la sensibilidad y la especificidad de la CNM en la detección de la RD.<sup>70</sup>

En el programa de cribaje de la RD en Newcastle el porcentaje de imágenes de calidad insuficiente era inicialmente de un 10%, en la mitad de los casos por una midriasis insuficiente.<sup>100</sup> En otro estudio en Gloucestershire, la tasa de fallo técnico sin midriáticos era del 19,7% y descendió al 3,7% al utilizar midriasis farmacológica.<sup>139</sup> Estos hallazgos llevaron a la utilización de manera rutinaria, desde 1990, de la tropicamida al 0,5%, en todos los pacientes cribados mediante la cámara no midriática y causó un descenso del porcentaje de retinografías no valorables hasta aproximadamente un 5%.<sup>48, 69</sup> Los autores defienden que tras cribar aproximadamente 140 000 pacientes con este método no han observado ni un solo caso de glaucoma agudo por cierre angular. De hecho, no existe en la literatura ningún caso descrito de glaucoma agudo por cierre angular causado por tropicamida. Evidentemente, no es el caso de agentes más potentes o combinación de varios midriáticos.<sup>140</sup>

Dos grandes estudios retrospectivos identificaron los casos de glaucoma agudo tras la midriasis farmacológica y calcularon el número total de exploraciones bajo midriasis realizadas en el mismo periodo de tiempo.<sup>141, 142</sup> Ambos calcularon el riesgo en 1 en 20,000. En estos estudios, la midriasis se obtenía utilizando agentes de larga duración (atropina u homatropina), o combinación de tropicamida y fenilefrina. Otros dos estudios prospectivos no registraron ningún caso de cierre angular tras la midriasis farmacológica utilizando varios agentes en más de 7000 pacientes.<sup>143, 144</sup>

Entre estudios más recientes existen dos estudios poblacionales donde también se estimó este riesgo. En el Rotterdam Study, 2 pacientes de 6760 desarrollaron glaucoma por cierre angular tras la aplicación de tropicamida y fenilefrina, lo cual estima el riesgo en 1 de 3380.<sup>145</sup> En el estudio realizado en Baltimore, no se registró ningún caso de glaucoma agudo tras cribar a 4870 pacientes utilizando la misma combinación de fármacos.<sup>146</sup> Además, el estudio de Rotterdam encontró que el hallazgo de un ángulo estrecho valorado con el método de Van Herrick en la lámpara de hendidura era un predictor pobre de la posibilidad de desarrollar glaucoma agudo tras la midriasis farmacológica.<sup>145</sup>

Sin embargo, en España hay una cuestión legal importante, puesto que sólo los médicos están autorizados para administrar los colirios, y habitualmente son los técnicos los



responsables de la toma de imágenes. Si la persona que realiza las retinografías es médico, al comprobar que realmente el diámetro pupilar es insuficiente, puede instilar una gota de tropicamida en cada ojo. La tropicamida es un midriático débil y de acción rápida y corta (inicio a los 15-20 minutos y hasta las 6 horas). En estos pacientes se conseguirá como mucho una midriasis media, pero suficiente para realizar la toma. Varios autores recomiendan encarecidamente el uso de la tropicamida en el cribaje de la RD de forma rutinaria.<sup>140, 147</sup> De hecho, los optometristas instilan colirios dentro de la actividad del servicio de forma protocolizada, por ejemplo, una gota de anestésico al realizar la biometría. Si el uso de tropicamida entra dentro del protocolo del cribaje a nivel de un servicio particular o incluso dentro del sistema nacional del cribaje, no habrá ningún inconveniente para que lo administren los técnicos.

En nuestro estudio, la cantidad de imágenes no valorables era del 4,5%, un dato excelente dado que en ningún caso se utilizaron los midriáticos y similar a los porcentajes de fallos técnicos en otros programas que sí utilizaban la midriasis de forma rutinaria<sup>48, 69</sup> y mucho superior a otros estudios donde no se utilizaban los midriáticos.<sup>46, 84, 90, 101, 148</sup> En Joslin Vision Network, donde tampoco se utilizaban midriáticos el porcentaje de fotos de calidad insuficiente era muy bajo (entre el 2 y 3%)<sup>83</sup>, pero hay que recordar que los pacientes cribados dentro de este programa estaban preseleccionados mediante una exploración oftalmológica, con lo cual pacientes que presentaban cataratas posiblemente no eran derivados al programa, sino se les ofrecía la posibilidad de cirugía.<sup>58</sup>

### **Imágenes no valorables**

En el estudio realizado por López Bastida et al., el 10% de los pacientes invitados para participar en el estudio fueron excluidos por la presencia de cataratas<sup>80</sup> y en el resto de la muestra estudiada, el 7,2% de los pacientes requirieron midriasis farmacológica para obtener imágenes de calidad suficiente.

Scanlon et al. estudiaron el efecto de la edad, la duración de la DM, catarata y el diámetro pupilar en la calidad de la imagen en el cribaje con la CNM digital y encontraron que la tasa de imágenes no valorables en ojos sin midriasis era del 19,7% y con midriasis farmacológica, del 3,7%. En un análisis multivariante, el riesgo de presentar una imagen no valorable en un ojo se veía incrementado en el 2,6% para cada año más de duración de la DM para la fotografía sin midriasis y el 4,1% con midriasis. De manera similar, el riesgo de obtener una fotografía de calidad insuficiente aumentaba en el 5,8% y el 8,4% para cada año más de edad, para los ojos sin y con midriasis farmacológica, respectivamente. Catarata desarrollada estaba presente en el 57% de las imágenes no valorables, catarata incipiente en el 21%, mientras que el 9% de estos pacientes no presentaban catarata y en el 13% restante se objetivó otra patología ocular. El predictor más fuerte de imagen no valorable era la edad del paciente y la causa más frecuente de mala calidad de las retinografías era catarata.<sup>149</sup>

Sus resultados difieren de los nuestros, donde la causa más frecuente de la insuficiente calidad de la imagen fue la miosis refractaria a la oscuridad, que presentaban el 64,2% de los pacientes. La opacidad de medios fue la segunda causa del fallo técnico, con el 35,8% de los individuos que presentaban cataratas, el 2,7% opacidad de la cápsula posterior tras la facoemulsificación, el 1,8% leucomas corneales y otro 1,8% hialosis asteroide. En el 3,1% de los pacientes fue imposible obtener retinografías de calidad debido a la falta de colaboración, sobre todo, al temblor.

Sin embargo, nuestros resultados confirman la edad del paciente diabético y el tiempo de evolución de la DM como factores de riesgo de presentar RD en pacientes con imágenes no valorables debido a la miosis refractaria a la oscuridad. Cahill et al. demostraron que el diámetro pupilar en la oscuridad era menor en los pacientes diabéticos que en el grupo control y describieron el aumento de la denervación autonómica pupilar con mayor tiempo de evolución de la DM.<sup>150</sup> En nuestro estudio el tiempo de evolución de DM en el grupo de los pacientes con imágenes no valorables debido a la miosis refractaria a la oscuridad era mayor que en el grupo general. No hallamos asociación entre la miosis refractaria a la oscuridad y el control metabólico, aunque en todos los grupos la prevalencia de la RD era mayor entre los pacientes que presentaban miosis. Además, de los diferentes grupos de tratamiento, únicamente se asoció con la RD el hecho de presentar miosis en el grupo tratado con antidiabéticos orales. En los demás grupos de tratamiento las diferencias no llegaron a ser significativas, aunque en todos los grupos la prevalencia de la RD en los pacientes con miosis era más alta que en los pacientes con las retinografías de buena calidad. Esta asociación no estaba presente en los pacientes con imágenes no valorables debido a la presencia de cataratas.

Hay que hacer un hincapié en que en nuestro estudio los pacientes derivados a la consulta de oftalmología por imágenes no valorables presentaban más riesgo de padecer retinopatía diabética que los pacientes con imágenes de buena calidad y además, la RD estaba más evolucionada. En estos pacientes la incidencia de la enfermedad amenazadora de visión es mayor que en la población general y hay que asegurar que se produzca una derivación al oftalmólogo de forma preferente.

### **Control de calidad del sistema de cribaje**

Teniendo en cuenta que estamos ante un nuevo sistema de cribaje de la RD, y que además es un sistema telemático, es de vital importancia el control de calidad. La no detección de retinopatía diabética, sobre todo en sus estadios más avanzados, puede suponer un atraso importante en la presentación del paciente, incluso si tiene síntomas ("me han dicho que no tengo nada"). De hecho, ha habido precedentes en el sistema de cribaje de cáncer cervical en un hospital británico, donde, por falta de control bajaron los estándares de calidad y varios casos de cáncer no fueron diagnosticados.<sup>151</sup>

Los objetivos de control de calidad de un sistema de cribaje de DR se refieren a<sup>152</sup>:

- la calidad del servicio
- la monitorización del flujo de los pacientes a través del sistema de cribaje
- tiempo de espera al resultado, seguimiento y tratamiento
- estándares técnicos relacionados con la calidad de las imágenes y su interpretación
- el cumplimiento con los fines del sistema de cribaje
- la minimización del posible daño.

En particular, las medidas propuestas por el sistema de control de calidad piloto<sup>152</sup> incluyen:

- reducir nuevos casos de ceguera causada por la RD (disminución del 10% en 5 años)
- identificar e invitar a participar en el programa a todas las personas susceptibles
- hacer que la máxima cantidad posible de pacientes acepte la prueba
- la adecuada calidad de las retinografías (menos del 5% no valorables)
- asegurarse que la interpretación de las imágenes es correcta (más del 90% de concordancia entre diferentes especialistas)
- procurar una carga de trabajo óptima para las personas implicadas en el programa, para mantener su experiencia y, por otro lado, evitar errores por el cansancio (entre 1000 y 5000 pacientes anuales)
- asegurar rápido informe en casos de patología (más del 90% en 1 semana)
- asegurar rápida derivación (2 semanas en caso de RD proliferativa) y tratamiento (en menos de 3 semanas de la visita con el especialista)
- informar al médico de Atención Primaria de los resultados negativos (en 4 semanas)
- monitorizar efectos adversos del cribaje, pruebas diagnósticas y tratamiento (menos del 0,1%)
- controlar la derivación a las CCEE de los pacientes diagnosticados a través del sistema de cribaje y asegurarse que acudan a la visita
- minimizar la ansiedad asociada con el cribaje (menos del 22% de derivaciones erróneas)
- asegurar que los pacientes vuelvan a la consulta de cribaje en 13 meses
- informar a las autoridades sanitarias de los resultados del sistema (reportes anuales)

Taylor et al. en sus recomendaciones para asegurar calidad en los sistemas de cribaje incluyen, entre otras, que el 5% de las retinografías cada año sean auditadas por una persona externa al Servicio y que se controlen también los pacientes derivados al Servicio a través del programa.<sup>67</sup>

Existen dos tipos de control de calidad: externo, donde los resultados son auditados por personas ajenas al servicio, e interno, habitualmente realizado por los especialistas de retina que participan en el programa y dirigido más a la parte técnica (toma y calidad de las retinografías, interpretación de las imágenes, seguimiento y tratamiento de los pacientes detectados mediante el programa). Los dos son indispensables para asegurar que el programa de cribaje esté funcionando correctamente.

Desde el punto de vista clínico, es más importante detectar los falsos negativos, ya que no se produce la derivación del paciente afectado a las CCEE para un posterior estudio y un posible tratamiento. Son personas que se "pierden" hasta la siguiente visita de cribaje o, hasta que ellas mismas acuden al servicio de oftalmología si presentan algún síntoma. Los falsos positivos son fácilmente detectables, ya que son pacientes que son derivados al especialista sin presentar lesiones que lo precisen. El feedback continuo de información entre éste y los profesionales responsables del cribaje ya de por sí constituye un sistema de control de calidad interno.

Slattery calculó mediante una simulación por ordenador el número de pacientes a controlar necesario para detectar posibles errores en el sistema de cribaje y encontró que para detectar un falso negativo entre 10 pacientes con RD derivable con una probabilidad del 58% es necesaria una muestra de 300 pacientes al año y con una probabilidad del 77% 500 pacientes, aunque para mejorar la eficiencia del sistema se podría auditar a los pacientes con algún grado de RD de forma preferencial.<sup>82</sup>

Las retinografías estereoscópicas de 7 campos según ETDRS valoradas por un centro de lectura independiente es el estándar de control externo universalmente aceptado.<sup>37</sup> Sin embargo, en nuestro caso era imposible debido a la falta de tiempo y medios. Creemos que una auditoría realizada por un especialista independiente es una alternativa práctica.<sup>69</sup>

Como medida de control de nuestro programa de cribaje se auditaron todas las retinografías tomadas durante los primeros 9 meses de funcionamiento del programa, no solamente para controlar la calidad del mismo, sino también para valorar la variabilidad inter-observador que caracteriza esta técnica de imagen. Es importante conocer la reproducibilidad de los resultados; cuanto más alta, más fiable será la exploración. Se estudiaron 2088 pacientes, cribados por 4 oftalmólogos del servicio.

La comparación de los diagnósticos de los cuatro oftalmólogos del Servicio con los del auditor externo dio excelentes resultados: en el 90,5% de los casos el diagnóstico era el mismo (3779 de los 4176 ojos), en el 1,1% (48 ojos) había diferencia de una sola categoría, y en 0,2% (7 ojos) se detectó diferencia de dos categorías.

En el caso del oftalmólogo 1 pudimos observar que el 100% de los casos se concordaba en el diagnóstico. En el caso del oftalmólogo 2 en el 98,1% su diagnóstico concordaba con el del auditor. En el 1,9% de casos restantes, la mayoría de veces la diferencia era de una sola categoría, que sobre el total de casos discordantes representaba un 88,9% (16 entre 18). En el caso del oftalmólogo 3 el diagnóstico era igual que el del auditor en el 98,2% de los casos y en el resto el 66,7% (4 entre 6) la diferencia era de una sola categoría. Finalmente, para el oftalmólogo 4 el resultado era similar, sus diagnósticos eran iguales a los del especialista externo en el 98,4% de los casos y en el resto el 90,3% difería en una sola categoría.

En el caso del oftalmólogo 1 el índice kappa era de 1, en el caso de los demás oftalmólogos el resultado era 0.93 (0.90-0.96), 0.92 (0.85-0.99) y 0.94 (0.92-0.96) para el oftalmólogo 2, 3 y 4, respectivamente. Índice kappa mayor de 0.7 se considera un alto grado de concordancia.

A continuación se detalla la interpretación del índice kappa:<sup>153</sup>

- 0-0,20 concordancia baja
- 0-21-0,40 concordancia leve
- 0,41-0,60 concordancia moderada
- 0,61-0,80 concordancia alta
- 0,81-1,00 concordancia excelente.

Lo que más nos preocupaba eran los pacientes con retinopatía potencialmente avanzada que se pudieran escapar al sistema de cribaje. Por ello se estudió el número de ojos diagnosticados por los oftalmólogos como RD leve y por el auditor como retinopatía moderada, es decir, que debería ser derivada a las CCEE para una valoración más exhaustiva. En este caso eran 11 ojos (0,3%) los cuales cumplían los criterios de una RD moderada según el auditor y según los oftalmólogos eran ojos que presentaban una RD leve. En ningún caso se trataba de RD grave o proliferativa, y cabe recordar que, según los criterios de la clasificación y especialmente de edema macular, una pequeña diferencia en la apreciación de la distancia de un microaneurisma de la fovea podía en algunos de los casos explicar el cambio del diagnóstico. Todos estos pacientes fueron trazados y derivados a las CCEE para estudio y ninguno precisó tratamiento. La existencia de pequeñas diferencias de opinión es natural y lógica en el diagnóstico de la RD, ya que ésta se desarrolla de forma gradual y pueden existir casos al límite entre dos categorías.<sup>82</sup> Esta situación es muy típica en los casos de edema macular.<sup>69</sup>

La excelente concordancia entre los diagnósticos de los oftalmólogos y del especialista de retina externo es un dato importante ya que significa que estamos ante un método de diagnóstico fiable. La reducida variabilidad inter-observador permitió obviar un análisis de variabilidad intra-observador.

En el estudio piloto sobre el control de calidad realizado por Garvican et al.<sup>152</sup> se estudió la concordancia entre varios especialistas en 2 centros de los 10 que participaban en él.

Como medida de control interno en nuestro Servicio se organizaron periódicamente sesiones para analizar los resultados del programa, detectar los fallos y las dificultades, tanto las técnicas como de interpretación de las retinografías y de flujo de información entre el servicio de oftalmología y los centros de Atención Primaria para asegurar que los pacientes detectados mediante el sistema fueran derivados correctamente al especialista. En el estudio de Garvican et al.<sup>152</sup> únicamente en un centro de 10 existía este tipo de control.

Hemos comparado nuestros resultados con los de los 10 centros que participaron en el estudio piloto de control de calidad del cribaje de la RD en el Reino Unido<sup>152</sup> y, de los 17 criterios exigidos para asegurar un óptimo funcionamiento del programa, en 3 criterios no disponemos de información (reducción de casos de ceguera causados por la RD, la exactitud

de la base de datos del registro de diabéticos, y el porcentaje de pacientes re-cribados en 1 año), y en el caso de derivaciones urgentes no cumplimos con el plazo exigido del 90% de los pacientes derivados en menos de 1 semana. Tampoco cumplimos el criterio de la cobertura poblacional de más del 90%, el de mandar todos los informes a los centros de Atención Primaria en el plazo de 4 semanas, ni el número óptimo de pacientes cribados para cada oftalmólogo que participaba en el programa.

Sin embargo, se cumplieron los criterios de estándar mínimo para el número de personas que aceptaron el screening, para el porcentaje de retinografías no valorables, la concordancia inter-observador, tiempo de derivación de los pacientes con retinopatía, tiempo de espera para los tratamientos urgentes y el seguimiento de los pacientes derivados a las CCEE (porcentaje de pacientes que no acudieron a la visita). En total, el sistema cumplió 6 requisitos mínimos.

De los requisitos considerados como óptimos, se cumplieron 3: baja incidencia de efectos adversos del screening (en ningún caso se administraron los midriáticos), baja incidencia de los efectos adversos de las pruebas diagnósticas y del tratamiento de la RD y bajo porcentaje de falsos positivos. Asimismo, se cumplió con el requisito de informar a las autoridades sanitarias de los resultados del programa. En resumen, de los 17 criterios exigidos nuestro programa cumplía 9. Esta cifra contrasta con el estudio británico, donde 8 centros de los 10 estudiados cumplían solamente con 5 criterios mínimos. Ello se debe a que el control de calidad debería formar parte de cualquier sistema de cribaje desde el principio y habitualmente no es así debido a que requiere mucho tiempo y personal, dos bienes escasos en los sistemas públicos de atención sanitaria.

La auditoría externa de los resultados del programa fue realizada sólo en el primer año de su funcionamiento. Habría que buscar fórmulas para introducir el concepto de control de calidad en el funcionamiento diario del sistema. Sin embargo, en la literatura existe sólo un ejemplo de un sistema de calidad que forma parte integral del sistema de cribaje. Está descrito por Arun et al.<sup>48</sup> y se está realizando en Newcastle en Inglaterra desde 2001. En este programa los responsables del cribaje son los optometristas, a los pacientes se les toma la agudeza visual e instila tropicamida. Posteriormente se realiza retinografías con una cámara no midriática y se informa al paciente del resultado in situ. El resultado queda registrado en una base de datos, de la cual al cabo de 1 mes se eligen al azar 12% de retinografías de pacientes diagnosticados con RD y 2% de pacientes sin RD (un 6% del total de las retinografías realizadas) y son revisadas por un especialista en retina. Este sistema, aunque muy discutible<sup>71, 154</sup>, constituye de momento la única propuesta de auditoría de los resultados que forma parte integral del sistema. Los autores postulan el aumento del porcentaje de las retinografías auditadas, sobre todo de los pacientes con RD, pero al mismo tiempo advierten de no caer en la trampa hacer del control de calidad una prioridad, dado que entonces el sistema sería menos efectivo y posiblemente sufriría la cobertura poblacional. Hay que recordar que National English Scheme recomienda auditar el 10% de resultados negativos (pacientes sin RD) y el 100% (sic!) de los positivos (pacientes con RD). Ello supone volver a interpretar el 46% de todas las retinografías y es del todo imposible sin medios adicionales.

Curiosamente, la persona responsable del control de calidad del sistema nacional de cribaje de la RD en el Reino Unido no es oftalmóloga, sino está vinculada con el sistema de cribaje de cáncer.<sup>68</sup> Ello podría explicar la insistencia en algunos aspectos del control de calidad, que los clínicos sabemos que son imposibles de cumplir en la vida real.

La introducción de los sistemas automáticos de detección de la RD se perfila como una posible solución a este problema, utilizando varios programas de software.<sup>155, 156, 157</sup> Inicialmente, estos sistemas mostraron su utilidad en diferenciar entre presencia y ausencia de la RD, lo cual en caso del cribaje de la RD disminuiría el trabajo de interpretación "manual" a menos de la mitad. De todas formas, la tecnología es cada vez más sofisticada y el software puede discernir diferentes lesiones. Quizá dentro de un tiempo se pueda detectar hasta el edema macular de forma automática.<sup>158</sup> Al principio, los sistemas automáticos podrían funcionar junto con la interpretación manual y podrían constituir un sistema de control de calidad de la interpretación por un humano. Ello reduciría la carga del control de calidad manual y aumentaría la confianza en la utilización de los sistemas automáticos, que finalmente se podrían utilizar para el cribaje rutinario. Si este sistema funcionara, todo control de calidad, al igual que el cribaje podría ser automatizado.

No obstante, no hay que olvidar que el control de calidad es indispensable para el correcto funcionamiento del programa de cribaje de la RD mediante la CNM.

### **El impacto del programa de cribaje de la RD en el funcionamiento de las CCEE de oftalmología**

Leese et al. comentan en su artículo que únicamente la introducción de un sistema de cribaje bien estructurado, con una nueva y simplificada clasificación de la RD y personal dedicado exclusivamente a este programa ha permitido aumentar la cantidad de pacientes cribados y disminuir el número de pacientes derivados al oftalmólogo de forma significativa (3% de pacientes derivados con el nuevo programa vs. el 5.9% con el programa antiguo,  $p < 0,001$ )<sup>62</sup>. Además, el porcentaje de pacientes derivados de la CNM y dados de alta tras una sola visita ha disminuido (12,5% vs. 19,7%, lo cual demuestra menor índice de falsos positivos). Ello es una indicación que un programa de cribaje bien estructurado y organizado disminuye el trabajo del servicio de oftalmología en vez de "inundarlo" con nuevos casos de retinopatía amenazadora de visión, previamente sin diagnosticar.<sup>61</sup> La progresión crónica de la RD debería producir los nuevos casos de retinopatía amenazadora de la visión de manera más o menos constante en el tiempo, entre el 1% y el 6%.<sup>39</sup> De hecho, al introducir en programa de cribaje en Dundee el primer año el 1,1% de los pacientes cribados requirió de una fotocoagulación con láser, pero los dos años siguientes este porcentaje disminuyó gradualmente y a partir del cuarto año alcanzó un *plateau* al menos del 0,4%.<sup>62</sup>

En el sistema de cribaje realizado en la comarca del Vallès Occidental, el 39% de los pacientes cribados fueron remitidos al Servicio de Oftalmología, bien por presentar lesiones de la RD, o bien por retinografías no valorables, cuando el 22% de los pacientes presentaba

RD sin maculopatía y en el 11% de los casos las retinografías no se podían interpretar.<sup>101</sup> Claramente, con un enfoque distinto del programa y con más hincapié en los aspectos técnicos de la CNM, muchas de estas visitas se podían haber ahorrado.

No hay que olvidar que durante el cribaje de la RD mediante la CNM podemos hallar de forma casual otras patologías. En un estudio realizado en Boston<sup>159</sup> los investigadores evaluaron la capacidad de la CNM para detectar otras patologías oculares diferentes de la RD en pacientes diabéticos, comparando con la exploración bajo midriasis realizada por un especialista en retina y encontraron que el 40,7% de los pacientes diabéticos explorados mediante la CNM presentaban al menos una patología ocular diferente de la RD. El 35,7% de los pacientes presentaban cataratas, el 18,6% degeneración macular asociada a la edad, el 6,4% presentaban sospecha de glaucoma, en el 6,4% se hallaron lesiones coroideas, en el 3,9% una membrana epirretiniana, en el 2,1% atrofia o cicatriz coriorretiniana, en el 1,1% estaban presentes émbolos retinianos y el 0,3% presentaban retinosis pigmentaria y 0,3% hialosis asteroide. En la muestra estudiada por nosotros se encontraron las mismas patologías, pero con una prevalencia mucho más baja: cataratas en el 4,5% de los pacientes, DMAE en el 1,1% (únicamente se derivaron a CCEE pacientes con sospecha de DMAE húmeda, a los pacientes con drusas no se les informaba del hallazgo para no alarmarlos), en el 1,3% de los pacientes había sospecha de glaucoma, 0,8% presentaban alguna patología de la interfase vítreoretiniana (membrana epirretiniana, tracción vítreomacular, agujero macular), en el 0,3% estaba presente una oclusión venosa, en el 0,2% de los pacientes se objetivó un nevus coroideo y un paciente (0,12%) sufría un desprendimiento de retina. En total, el 8,3% de los pacientes cribados mediante la CNM presentaba otra patología ocular. Este porcentaje dista mucho del 40,7% encontrado en el estudio de Massachusetts, pero creemos que la diferencia en la prevalencia de las patologías se debe al hecho de que en el estudio americano se buscaban estas lesiones expresamente y por ello seguramente diagnosticaron a todos los pacientes con las patologías concomitantes. En nuestro caso, los tratamos como hallazgos casuales y únicamente los clasificábamos como tales cuando la patología amenazaba la visión del paciente.

De todas maneras, hemos podido demostrar que la utilización de la CNM, incluso si la persona que interpreta la retinografías es oftalmólogo, comporta el aumento del tiempo de dedicación por parte de los técnicos (optometristas) en un 42,8% y una reducción de un 67,1% del trabajo del especialista.



## Limitaciones del estudio y retos para el futuro

### Cobertura poblacional

En Gran Bretaña a finales de los años 90 se realizó una auditoría que pretendía valorar la eficacia de los programas de cribaje de la RD existentes.<sup>160</sup> Los promotores del estudio eran Royal College of Ophthalmologists, Royal Colleges of Physicians and General Practitioners, British College of Optometrists, British Diabetic Association (Diabetes UK) y Faculty of Public Health. Se analizaron los datos de 25 áreas escogidas al azar. El porcentaje medio de pacientes que habían sido explorados oftalmológicamente mediante cualquier método en los 12 meses previos fue del 64%. El nivel más bajo de la cobertura fue del 38% y el más alto del 85%. El nivel de cobertura más bajo calculado para un centro de Atención Primaria fue del 14% y el más alto del 97%.

Asimismo, fue llevado a cabo un cuestionario dirigido a gestores de los centros de atención sanitaria, especialistas en la DM, oftalmólogos y optometristas en 103 áreas de salud. El 50% no disponía de ningún sistema de cribaje de la RD, en el 21% de los casos el cribaje lo realizaban los optometristas y el 17% de las áreas tenía programas basados en la CNM. En las áreas sin un sistema de cribaje establecido, la exploración del fondo del ojo la realizaban diferentes profesionales sanitarios. Los registros de cribaje de la RD existían solamente en el 30% de las áreas evaluadas, que disponían de un sistema de control de calidad en la mitad de los casos.

En Suffolk, Nueva York, más de un tercio de los pacientes entrevistados no seguía las recomendaciones de las exploraciones oftalmológicas. Los factores de riesgo de falta de cumplimiento eran: edad joven, diabetes tipo 2, menor tiempo de evolución de la diabetes, última exploración ocular realizada por optometrista u otra persona que no fuera oftalmólogo, menor conocimiento sobre DM y falta de educación sobre su enfermedad.<sup>161</sup>

En la población diabética sueca, de los pacientes entrevistados, el 65% recordaba haber tenido una exploración del fondo del ojo bajo midriasis; el 43% en los últimos 5 años. En los 2 años anteriores al programa de cribaje de la RD mediante la CNM, únicamente el 36% de los pacientes habían sido explorados por el oftalmólogo. Con la introducción del programa de cribaje mediante la cámara móvil, donde las retinografías se realizaban en los centros de Atención Primaria, se consiguió la cobertura poblacional del 77%.<sup>88</sup>

Para conseguir la disminución de nuevos casos de ceguera causados por la RD, es vital lograr la cobertura poblacional amplia y asegurar que todos los pacientes sean cribados con la frecuencia correcta. Está claro que el cribaje de la RD debería formar parte de un modelo integrado de atención al paciente diabético, que incluya un registro capaz de citar y recitar a los pacientes periódicamente.<sup>162</sup> Los médicos de Atención Primaria son cruciales en la identificación de los pacientes diabéticos. La clave de un buen sistema de cribaje es la colaboración estricta entre la Atención Primaria y los especialistas.<sup>110</sup>

Una de las limitaciones del estudio es que sus hallazgos no pueden ser extrapolados a la población diabética entera, al tratarse únicamente de pacientes no cribados previamente. Fue una decisión tomada a conciencia, ya que consideramos que los pacientes diagnosticados de la RD y ya controlados por el servicio de Oftalmología no eran susceptibles del cribaje, al fin y al cabo ya estaban diagnosticados. Por otro lado, el hecho de tener que acudir el paciente a la consulta del cribaje también puede producir un sesgo; podríamos pensar que los pacientes mal controlados serán más propensos a no acudir a la cita. De todas maneras, este riesgo está presente en todos los estudios poblacionales. En el Proyecto Extremadura para la prevención de la ceguera, donde se exploró a más de tres mil pacientes diabéticos elegidos al azar, acudieron al programa el 80,5% de los pacientes invitados a participar.<sup>98</sup>

### Retos para el futuro

Al tratarse de un estudio transversal, no podemos obtener datos sobre la progresión de la RD. Uno de retos futuros sería analizar la incidencia de progresión de la RD en la población estudiada, en estrecha colaboración con los compañeros de Atención Primaria poder estudiar los posibles factores de riesgo y compararla con los estudios anteriores.

Desafortunadamente, en el marco de este estudio no hemos podido calcular la incidencia de nuevos casos de ceguera en la comarca y por ello es imposible saber la repercusión del programa en la calidad de la atención a los pacientes diabéticos y si ha cumplido con el objetivo de la Declaración de Saint Vincent. Sería interesante crear un registro obligatorio de pacientes ciegos o con baja visión, que nos aportaría nuevos datos sobre la evolución de esta devastadora enfermedad. Está demostrado que el diagnóstico precoz, tratamiento y control metabólico intensivo están disminuyendo la incidencia de complicaciones microvasculares en los pacientes diabéticos. Está por demostrar, sin embargo, si estas estrategias de diagnóstico precoz y tratamiento intensivo, unidas a los nuevos sistemas de cribaje de la RD, disminuyen la incidencia de ceguera por la RD. Sin duda será uno de los mayores retos de la medicina en el siglo XXI.

La literatura existente es limitada en lo que se refiere a la aceptabilidad de los diferentes métodos del cribaje de la RD, los métodos de optimizar la cobertura poblacional y los efectos de una cobertura poblacional menor del 100% en la sensibilidad de los *programas* de cribaje (y no de los *métodos*).<sup>112</sup> Este asunto requiere más estudios en el futuro.

Otro reto es conseguir que el programa de cribaje forme parte de la atención integrada de los pacientes diabéticos, no necesariamente realizado por los oftalmólogos, pero desde luego supervisado por el servicio de Oftalmología, que debe tener el papel del consultor y ser responsable del control de calidad, vital para los sistemas de cribaje. Los estudios de coste-eficacia indican que está justificado el reemplazo de los programas de cribaje existentes por un programa sistemático.<sup>163</sup> Evidentemente, es de vital importancia una correcta

organización del programa, lo cual requiere también más recursos económicos, pero es absolutamente indispensable para su funcionamiento.<sup>61</sup>

Hemos encontrado un alto grado de concordancia del diagnóstico de dos optometristas del Servicio de Oftalmología con el de un especialista de retina en el cribaje de la RD mediante la CNM (índices Kappa de 0,87 y 0,86, respectivamente, lo cual supone una concordancia casi perfecta). Ello demuestra que el cribaje no necesariamente tiene que ser la tarea del oftalmólogo, de hecho, en otros países lo realiza un amplio abanico de profesionales, incluidos médicos, como los médicos de cabecera o diabetólogos, o personal técnico como los optometristas o técnicos entrenados, o enfermeras.<sup>36</sup> La CNM ofrece la posibilidad de control de calidad mediante el archivo de las imágenes, que no brindan otros métodos de cribaje utilizados anteriormente y es una oportunidad única no solamente para el control de calidad sino también para la formación continuada de los profesionales responsables del cribaje.

En resumen, parece que la telemedicina está destinada a formar parte de la atención oftalmológica<sup>66</sup> y uno de los retos será no desaprovechar esta oportunidad que nos brindan las nuevas tecnologías, tanto de imagen como de información. En una especialidad basada eminentemente en el diagnóstico por imagen, es una oportunidad única de mejorar la calidad de asistencia y poder ofrecérsela a colectivos que, por lejanía geográfica o difícil acceso, hasta ahora no tenían esta posibilidad. La CNM ha demostrado su capacidad de diagnóstico de patologías oculares otras que la RD, con una excelente concordancia con una exploración ocular bajo midriasis<sup>159</sup> y podría servir en el futuro, junto con la telemedicina, para acercar la atención especializada a las poblaciones que hasta ahora no disponen de ella.

## CONCLUSIONES

1. La detección de la retinopatía diabética mediante la cámara no midriática presenta un balance de sensibilidad-especificidad de un 90%, superior al postulado para los métodos de cribaje.
2. En la población estudiada se aprecian diferencias significativas entre los diferentes grupos de tratamiento. Se aprecia que los pacientes tratados con insulina presentan una edad avanzada, un tiempo de evolución de la diabetes más largo y, a pesar de la administración de insulina, peor control metabólico. Además, en el grupo de los pacientes insulino dependientes se advierte una mayor proporción de mujeres.
3. En la muestra analizada se aprecia un alto porcentaje de pacientes tratados únicamente con dieta. Este grupo se caracteriza por la corta duración de la diabetes, un excelente control metabólico y una muy baja prevalencia de la retinopatía diabética.
4. El control metabólico del grupo analizado es bueno, con una media de un 6% de hemoglobina glicosilada y únicamente el 9% de los pacientes ofrece valores de hemoglobina glicosilada superiores al 9%.
5. El valor de la prevalencia de la retinopatía diabética observado en la población estudiada (pacientes diabéticos tipo 2, no cribados previamente) se sitúa en el 11,9% mientras que en el grupo de paciente tratados farmacológicamente la prevalencia de la retinopatía diabética se eleva hasta el 14,6%.
6. La prevalencia de la retinopatía diabética difiere sustancialmente en los diferentes grupos de tratamiento: es baja en el grupo tratado únicamente con dieta mientras que de los pacientes insulino dependientes, un tercio presenta algún grado de la retinopatía diabética. El grupo tratado con antidiabéticos orales se sitúa en el nivel medio.

7. La prevalencia de la retinopatía diabética depende del control metabólico de los pacientes, siendo baja en aquellos que presentan los niveles de hemoglobina glicosilada por debajo del 6,5% y hasta 3 veces más alta en los pacientes con mal control metabólico.
8. La prevalencia de la retinopatía diabética es del 5% en el primer año tras el diagnóstico de la diabetes mellitus y permanece estable hasta los 5 años de evolución de la enfermedad, para aumentar a partir de los 5 años y, sobre todo, a partir de los 10 años de la evolución de la diabetes.
9. La causa más frecuente de calidad insuficiente de las retinografías es la miosis refractaria a la oscuridad, seguida de la catarata. La prevalencia de la retinopatía diabética en los pacientes con miosis refractaria a la oscuridad es significativamente más alta que en grupo con imágenes de buena calidad. Los pacientes con cataratas presentan un mayor porcentaje de estadios avanzados de la retinopatía diabética (retinopatía grave y proliferativa) que los del grupo con imágenes de buena calidad.
10. Los factores de riesgo asociados a la retinopatía diabética son: el tipo de tratamiento, el tiempo de evolución de la diabetes, el nivel de la hemoglobina glicosilada y el hecho de presentar retinografías no valorables, sobre todo si se asocia a la miosis refractaria a la oscuridad. Los factores no asociados a la retinopatía diabética son el sexo, la edad y la presencia de cataratas.
11. Se observa una buena concordancia entre el diagnóstico biomicroscópico en la lámpara de hendidura bajo midriasis farmacológica y el de la cámara no midriática. Sin embargo, cuando se compara el diagnóstico de la cámara no midriática con el angiográfico, la concordancia es más baja (clasificando la angiografía el grado de la retinopatía más alto que la cámara no midriática).
12. En el control de calidad del programa se confirma una excelente concordancia entre los diagnósticos de los oftalmólogos y los optometristas del Servicio y un especialista de retina externo, lo que pone de manifiesto la escasa variabilidad inter-observador del método.
13. La utilización del sistema de cribaje mediante la cámara no midriática comporta el aumento del tiempo de dedicación por parte de los técnicos (optometristas) y una reducción sustancial del trabajo del especialista.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The Rising Global Burden of Diabetes and its Complications: Estimates and Projections to the Year 2010. *Diabet. Med.* 1997; 14: S7-S85
2. World Health Organization. Diabetes estimates and projections.WHO 2004. Disponible en [www.who.int/diabetes/facts/world\\_figures/en/](http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/)
3. López Bastida J, Serrano Agilar P, Duque González B. The social and economic costs of diabetes mellitus. *Aten Primaria* 2001; 29: 145-50
4. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care* 2004; 27: 2616-21
5. Atkinson M, MacLaren N. The pathogenesis of insulin dependent diabetes. *N Eng J Med* 1994; 331: 1428-1436.
6. Molbak A, Christau B, Marnar B, Borch-Johnsen K, Nerup J. Incident of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. *Diabetic Med* 1994; 11: 650-55
7. Groop L, Botazzo G, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986; 35: 237-41.
8. Padaiga Z, Tuomilehto J, Karvonen M, Podar T, Brigis G, Urbonaite B *et al.* Incidence trends in childhood onset IDDM in four countries around the Baltic sea during 1983-1992. *Diabetologia* 1997, 40: 187-92
9. Yang Z, Wang K, Li T, Chang YF, Dorman J, LaPorte R. Insulin dependent diabetes in China as part of the WHO "DIAMOND" project. *Diabetologia* 1997; 40(Suppl 1): A64
10. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay I, *et al.* Autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997
11. McLarty D, Kitange H, Mtinangi B, Makene W, Swai A, Masuki G, *et al.* Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in rural Tanzania. *Lancet* 1989; 1: 871-874.

12. Knowler W, Benett P, Hamman R, Miler M. Diabetes incidence and prevalence in Pima Indians: a 19-fold greater incidence than in Rochester, Minnesota. *Am J Epidemiol* 1978; 108: 497-505
13. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1: 168-88, 262-61
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-53
16. Friedman EA, Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1999; 22(Suppl2): B65-71
17. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67
18. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414 (13): 813-20
19. Wautier JL, Guillausseau PJ. Advance glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab* 2001; 27: 535-42
20. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-82
21. Pulido Js. Retinopatía diabética. En *Retina, coroides y vítreo. Requisitos en oftalmología*. Ed. Elsevier. España, S.A. Madrid. ISBN: 84-8174-580-4
22. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings: DRS Report 8. *Ophthalmology*. 1981; 88: 583-600
23. m. Ferris FL III. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. ETDRS Report 24: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1996; 94: 505-37
24. Jonson TM, Kurtz R. The Evidence Base for Diabetes Care. Eds: Williams R, Herman W, Kinmonth AL, and Wareham NJ. John Wiley and Sons, Ltd.
25. Aiello LM. Perspectives on Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 122-35
26. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photofotocoagulation for diabetic macular edema: ETDRS report number 1: *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796-1806
27. Harris M, KleinR, Welborn T, Knuiam M. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15: 815-19
28. Retinopathy Working Party. A Protocol for Screening for Diabetic Retinopathy in Europe. *Diabetic Med* 1991; 8: 263-267

29. Klein R. Diabetic Retinopathy (Position Statement). *Diabetes Care* 2003; 26: S99-102
30. American College of Physicians, American Diabetes Association, American Academy of Ophthalmology. Screening guidelines for diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 1992; 116: 683-85
31. Singer DE, Nathan DM, Fogel HA, Schachat AP. Screening for diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 1992; 116: 660-71
32. Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin Epidemiologic Study of **Diabetic Retinopathy** IX. Four-year incidence and progression of **diabetic retinopathy** when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 237-43
33. Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin Epidemiologic Study of **Diabetic Retinopathy** X. Four-year incidence and progression of **diabetic retinopathy** when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 244-49
34. Javitt JC, Aiello LP: Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 1996; 124: 164-69
35. Fong DS, Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, Klein R: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 143-56
36. Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O'Keefe C, Khunti K, Baker R, Booth A. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy- a systematic review. *Diabet Med* 2000; 17: 495-506
37. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie House Classification: ETDRS Report Number 10. *Ophthalmol* 1991; 98: 786-806
38. Mason J, Drimmond M, Woodward G. Optometrist screening for diabetic retinopathy: evidence and environment. *Ophthalmic Physiol Opt* 1996; 16: 274-85
39. Bachmann MO, Nelson S. Impact of diabetic retinopathy screening on a British district population: case detection and blindness prevention in an evidence-based model. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 45-52
40. Olson JA, Strachan FM, Hipwell JH, Goatman KA, McHardy KC, Forrester JV et al. A comparative evaluation of digital imaging, retinal photography and optometrist examination in screening for diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2003; 20: 528-34
41. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, et al, Joslin Vision Network Research Team. Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2001; 108: 572-85
42. Liesenfeld B, Kohner E, Piehlmeier W, et al. A telemedical approach to the screening of diabetic retinopathy: digital fundus photography. *Diabetes Care* 2000; 23: 345-48



43. Fransen DR, Leonard-Martin TC, Feuer WJ, Hilderbrad PL, Inoveon Health Research Group. Clinical evaluation of patients with diabetic retinopathy: Accuracy of the Inoveon Diabetic Retinopathy-3DT system. *Ophthalmology* 2002; 109: 595-96
44. Pugh JA, Jacobson JM, Van Heuven WA et al. Screening for diabetic retinopathy. The wide-angle retinal camera. *Diabetes Care* 1993; 16: 889-95
45. Saari JM, Summanen P, Kivela T, Saari KM. Sensitivity and specificity of digital retinal images in grading diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82: 126-30
46. Ahmed J, Ward TP, Bursell SE, Aiello LM, Cavallerano JD, Vigersky RA: The sensitivity and specificity of nonmydriatic digital stereoscopic retinal imaging in detecting diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2006; 29: 2205-09
47. Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald HR. Single-field fundus photography for diabetic retinopathy screening. A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2004; 111(5): 1055-62
48. Arun CS, Young D, Batey D, Shotton M, Mitchie D, Stannard KP, Taylor R. Establishing ongoing quality insurance in a retinal screening programme. *Diabet Med* 2006; 23: 629-34
49. Pla de Salut de Catalunya 1996-1998. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social ; 1997
50. Sprafka JM. Prevalence of undiagnosed eye disease in high-risk diabetic individuals. *Arch Inter Med* 1990; 150: 857-61
51. Brechner RJ, Cowie CC, Howie LJ, Herman WH, Will JC, Harris MI. Ophthalmic examination among adults with diagnosed diabetes mellitus. *J Med Med Assn* 1993; 270: 1714-18
52. Ferris FI III, Davis MD, Aiello LM. Treatment of diabetic retinopathy. *N Eng J Med* 1999; 341: 667-78
53. WHO/IDF Europe. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent Declaration. *Diabetic Med* 1990; 7: 360
54. Trautner C, Haastert B, Giani G, Berger M. Incidence of blindness in southern Germany between 1990 and 1998. *Diabetologia* 2001; 44: 147-50
55. Klein R, Moss S. Visual impairment and diabetes. In: Alberti K, DeFronzo R, Keen H, Zimmet P, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Chichester: Wiley, 1992: 1373-84
56. Bonafonte S, Garcia CA, Davis MD: Clasificación de la retinopatía diabética. In *Retinopatía diabética*. 1st ed. Bonafonte S, Garcia CA, Eds. Madrid, Spain, Harcourt Brace de España S.A., 1996, p.63-90
57. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. New Cork: John Wiley & Sons, 1981
58. Hildebrand PL. Discovering optimal telemedicine strategies for evaluating diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 703-4
59. Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, Ferris FL, Canner JK, Greenfield S: Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government: implications for health-care reform. *Diabetes Care* 1994; 17: 909-17

60. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net). Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(3): 245-51
61. Shottliff KP, Duncan G. Diabetic retinopathy screening programme and reducing ophthalmologists' workload. *Diabet Med* 2006; 23: 449-50
62. Leese GP, Morris AD, Swaminathan K, Petrie JR, Sinharay R, Ellingford A, Taylor A, Jung RT, Newton RW, Ellis JD. Implementation of national diabetes screening programme is associated with a lower proportion of patients referred to ophthalmology. *Diabet Med* 2005; 22: 112-15
63. Eiser JR, Eiser C, Riazi A, Taylor DJ, Hammersley S, Tooke JE. Screening for diabetic retinopathy is well received by patients and may improve self-management intentions. *Diabet Med* 2001; 18: 835-41
64. Backlund LB, Algvere PV, Rosenqvist U. New blindness in diabetes reduced by more than one third in Stockholm County. *Diabet Med* 1997; 14: 732-40
65. Arun CS, Ngugi N, Lovelock L, Taylor R. Effectiveness of screening in preventing blindness due to diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2003; 20: 186-190
66. Cavallerano J, Aiello LM. Emerging trends in ocular telemedicine: the diabetic retinopathy model. *J Telemed Telecare* 2005; 11: 163-6
67. Taylor R, Broadbent DM, Greenwood R, Hepburn D, Owens DR, Simpson H. Mobile retinal screening in Britain. *Diabet Med* 1998; 15: 344-347
68. National Screening Committee. *A National Screening Programme for Sight-Threatening Diabetic Retinopathy. Quality Assurance Criteria. 2008.* Disponible en [www.nscretinopathy.org.uk](http://www.nscretinopathy.org.uk)
69. Pandit RJ, Taylor R. Quality assurance in screening for sight-threatening diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2002; 19: 285-91
70. Murgatroyd H, Ellingford A, Cox A, Binnie M, MacEvan C, Leese GP. Effect of mydriasis and different field strategies on digital image screening of diabetic eye disease. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 920-24
71. Herbert HM, Jordan K, Flanagan DW. Is screening with digital imaging using one retinal view adequate? *Eye* 2003; 17: 497-500
72. Garvican L. Issues regarding quality assurance in the English National Screening Programme for Sight-threatening Diabetic Retinopathy: response to paper by Arun et al., "Establishing ongoing quality insurance in a retinal screening programme." *Diabet Med* 2007; 24: 688-91
73. Moller F, Hansen M, Sjolie AK. Is one 60 degree fundus photograph sufficient for screening of proliferative diabetic retinopathy? *Diabetes Care* 2001; 24: 2083-2085.
74. Taylor DJ, Fisher J, Jacob J, Tooke JE. The use of digital cameras in a mobile retinal screening environment. *Diabet Med* 1999; 16: 680-86
75. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(2): 204-13

76. National Health Service Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of evidence and grades of recommendation. Disponible en: [www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)
77. Williams R, Nussey S, Humphry R, Thompson G. Assessment of non-mydratic fundus photography in detection of diabetic retinopathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 1140-2
78. Joannou J, Kalk WJ, Mahomed I, et al. Screening for diabetic retinopathy in South Africa with 60 degrees reninal colour photography. *J Intern Med* 1996; 239: 43-47
79. Maberley D, Cruess AF, Barile G, Slakter J. Digital photographic screening for diabetic retinopathy in the James Bay Cree. *Ophthalmic Epidemiol* 2002; 9: 169-78
80. Lopez-Bastida J, Cabrera-Lopez F, Serrano-Aguilar P. Sensitivity and specificity of digital retinal imaginag for screening diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2007; 24: 403-7
81. Scottish Executive (2003). Diabetic retinopathy screening services in Scotland: recommendations for implementation. Disponible en [www.scotland.gov.uk/library5/health/drss-03.asp](http://www.scotland.gov.uk/library5/health/drss-03.asp)
82. Slattery J. Sampling for quality assurance of grading decisions in diabetic retinopathy screening. *Int J Health Care Qual Assur Inc Leadersh Health Serv* 2005; 18(2-3): 113-22
83. Cavallerano J, Aiello LP, Cavallerano AA, Katalinic C, Hock K, Kirby R, Aiello LM. Joslin Vision Network Team. Joslin Vision Network. Nonmydratic digital imaging alternative for annual retinal examination in persons with previously documented mild non-proliferative or no diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 667-73
84. Harding SP, Broadbent DM, Neoh C, White MC, Vora J. Sensitivity and specificity of photography and direct ophthalmoscopy in screening for sight-treating eye disease: The Liverpool diabetic eye study. *Br J Med* 1995; 311: 1131-35
85. 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: 195-200
86. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in Type 1 diabetes in a systematic screening programme. *Diabet Med* 2003; 20: 758-65
87. Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Vora JP. Prevalence of diabetic eye disease in patients entering a systematic primary care-based eye screening programme. *Diabet Med* 2002; 19: 1014-21
88. Backlund LB, Algvere PV, Rosenqvist U. Early detection of diabetic retinopathy by a mobile retinal photography service working in partnership with primary health care teams. *Diabet Med* 1998; 15: S32-37
89. Harding S, Greenwood R, Aldington S, Gibson J, Owens D, Taylor R et al. Grading and disease management in national screening for diabetic retinopathy in England and Wales. *Diabet Med* 2003; 20: 965-71
90. F. Gómez-Ulla, et al. Digital Retinal Images and Teleophthalmology for Detecting and Grading Diabetic Retinopathy. *Diab Care* 2002; 25: 8; 1384-89

91. Broadbent DM, Harding SP, Gillibrand WP, Vora JP. Visual acuity detects CSMO? The value of visual acuity measurement in screening for diabetic maculopathy: the Liverpool Diabetic Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: S351
92. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, Clermont AC, Birkmire-Peters D, Aiello LM, Joslin Vision Network Research Team: Stereo non-mydratic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2001; 108: 572-85
93. Broadbent DM, Harding SP, James M, Vora JP. Does stereoscopic macular photography improve the detection of macular oedema: a further sensitivity and specificity analysis. *Diabet Med* 2000; 17: P56
94. Brown J, Pedula KL, Summers KH. Diabetic retinopathy. Contemporary prevalence in a well-controlled population. *Diab Care* 2003; 26: 2637-42
95. Wong TY, Klein R, Islam FMA, Cotch MF, Folsom AR, Klein BEK, Sharrett AR, Shea S, for the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Diabetic Retinopathy in a Multi-ethnic Cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 446-455
96. Goldaracena MB, Escudero JM, Arrondo A, Villarrubia A, Aramendia B, Iturralde R. Prevalencia de retinopatía diabética en una población diabética registrada en Atención Primaria. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1998; 73: 263-8.
97. Ugarte Aasolo E, Goicolea I, Mancha AI, Gacía Y, Pérez B, Vázquez JA. Prevalencia de retinopatía diabética en un área sanitaria del norte de España (Vizcaya). *Av Diabetol* 1996; 12: 203-8.
98. Santos Bueso E, Fernández-Vigo J, Fernández Pérez C, Macarro Merino A, Fernández Perianes J. Prevalencia de retinopatía diabética en la Comunidad Autónoma de Extremadura. 1997-2001 (Proyecto Extremadura para prevención de la ceguera). *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80(3): 187-94
99. 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: 527-32
100. Taylor R, Lovelock L, Tunbridge WM, Albertin KG, Brackenridge RG, Stephenson P et al. Comparison of non-mydratic retinal photography with ophthalmoscopy in 2159 patients: mobile retinal camera study. *Br Med J* 1990; 301: 1243-47
101. Sender Palacios MJ, Maseras Bover M, Vernet Vernet M, Larrosa Saez P, de la Puente Martorell ML, Foz Sala M. Aplicación de un método de detección precoz de retinopatía diabética en la Atención Primaria de Salud. *Rev Clin Esp* 2003; 203(5): 224-29
102. 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: 297-303
103. Mitchell P, Smith W, Wang JJ, Attebo K. Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998; 105: 406-411

104. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Linton KLP. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1992; 99: 58-62
105. Hernández Mira G, Macarro Merino A, Fernández Perianes J, Fernández-Vigo J. Prevalencia de retinopatía diabética en Extremadura (estudio epidemiológico de campo sobre 3000 pacientes diabéticos). *Av Diabetol* 1996; 12: 165-71.
106. 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 less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 520-26
107. The DCCT Research Group: The relationship of glycaemic exposure (HbA<sub>1c</sub>) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complication trial. *Diabetes* 1995; 44: 968-83
108. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Progression of **retinopathy** with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology* 1995; 102: 647-61
109. UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study): Tight blood-pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703-13
110. J. Jacob, J. Stead, J. Sykes, D. Taylor, J.E. Tooke. A Report on the Use of Technician Ophthalmoscopy Combined with the Use of the Non-mydratic Camera in Screening for Diabetic Retinopathy in the Community. *Diabetic Med* 1995; 12: 419-25
111. Broadbent DM, Scott JA, Vora JP, Harding SP. Prevalence of diabetic eye disease in an inner city population: the Liverpool Diabetic Eye Study. *Eye* 1999; 13: 160-65
112. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Marin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye* 2004; 18(10): 963-83
113. Stolk RP, Vingerling JR, de Jong PT, et al. Retinopathy, glucose, and insulin in an elderly population. The Rotterdam Study. *Diabetes* 1995; 44: 11-15
114. Mitchell P, Moffitt P. Update and implications from the Newcastle diabetic retinopathy study. *Aust NZ J Ophthalmol* 1990; 18: 13-17
115. McKay R, McCarty CA, Taylor HR. Diabetic retinopathy in Victoria, Australia: the Visual Impairment Project. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 865-70
116. Morgan CL, Currie CJ, Stott NCH, Smithers M, Butler CC, Peters JR. The prevalence of multiple diabetes-related complications. *Diabetic Med* 2000; 17: 146-51
117. Rema M, Ponnaiya M, Mohan V. Prevalence of retinopathy in non-insulin dependent diabetes mellitus at a diabetes centre in southern India. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 34: 29-36
118. Kadiki OA, Roaed RB. Epidemiological and clinical patterns of diabetes mellitus in Benghazi, Libyan Arab Jamahiriya. *Eastern Med Health J* 1999; 5: 6-13
119. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ: Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2169-78

120. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44: 156-63
121. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 304-9
122. American Diabetes Association: Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 157-59
123. American Diabetes Association: Position statement: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1996; 19 (Suppl 1): 8-15
124. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes medicine. *Diabet Med* 1999; 16: 716-30
125. Batchelder T, Barricks M: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (Letter) *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 702-3
126. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ: The Wisconsin Epidemiologic Study of **Diabetic Retinopathy**. XIV. Ten-year incidence and progression of **diabetic retinopathy**. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1217-28
127. Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Mathews DR. Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with type-2 diabetes in UKPDS (UKPDS 52). *Diabet Med* 2001; 18: 178-84
128. Olafsdottir E, Stefansson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1599-1601
129. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of **Diabetic Retinopathy**. XVII. The 14- year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998; 105: 1801-15
130. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of **Diabetic Retinopathy**. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102: 7-16
131. National Institute for Health and Clinical Excellence. Measuring effectiveness and cost effectiveness: the QALY. Disponible en <http://www.nice.org.uk/newsevents/infocus/MeasuringeffectivenessandcosteffectivenessstheQALY.jsp>
132. Hayward Medical Communications. What is a QALY? Disponible en: <http://www.evidence-based-medicine.co.uk/ebmfiles/WhatisaQALY.pdf>
133. Vijan S, Hofer T, Hayward R. Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2000; 283: 889-96
134. Hoskins HD Jr. How often should patients with diabetes be screened for retinopathy? *JAMA* 2000; 284(4): 438-9
135. Brown GC, Brown MM, Sharma S. How often should patients with diabetes be screened for retinopathy? *JAMA* 2000; 284(4): 438
136. Javitt JC. How often should patients with diabetes be screened for retinopathy? *JAMA* 2000; 284(4): 437-8

137. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. How often should patients with diabetes be screened for retinopathy? *JAMA* 2000; 284(4): 439
138. Deb-Joadar N, Germain N, Thuret G, Manoli P, Garcin AF, Millot L, Gavet Y, Estour B, Gain P. Screening for diabetic retinopathy by ophthalmologists and endocrinologists with pupillary dilation and a nonmydriatic digital camera. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 814-21
139. Scanlon PH, Malhotra R, Thomas G, Foy C, Kirkpatrick JN, Lewis-Barned N *et al.* The effectiveness of screening for diabetic retinopathy by digital imaging photography and technician ophthalmoscopy. *Diabet Med* 2003; 20: 467-74
140. Pandit RJ, Taylor R. Mydriasis and glaucoma: exploding the myth. A systematic review. *Diabet Med* 2000; 17: 693-99
141. Abraham SV. Mydriatic glaucoma. A statistical survey. *Arch Ophthalmol* 1933; 10: 757-62
142. Talks SJ, Tsaloumas M, Misson GP, Gibson JM. Angle closure glaucoma and diagnostic mydriasis (Letter). *Lancet* 1993; 342: 1493-94
143. Yolton DP, Kandel JS, Yolton RL. Diagnostic pharmaceutical agents: side effects encountered in a study of 15 000 applications. *J Am Optom Assoc* 1980; 51: 113-7
144. Applebaum M, Jaanus SD. Use of diagnostic pharmaceutical agents and incidence of adverse effects. *Am J Optom Physiol Opt* 1983; 60: 384-8
145. Wolfs RDW, Grobbee DE, Hofman A, de Jong PTVM. Risk of acute angle closure glaucoma after diagnostic mydriasis in non-selected subjects. The Rotterdam study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2683-7
146. Patel KH, Javitt JC, Tielsch JM, Street DA, Katz J, Quigley HA *et al.* Incidence of acute angle closure glaucoma after pharmacologic mydriasis. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 709-17
147. Pugh JA, Wiley R, Tuley MR, Velez R, van Heuven WAJ, Jacobson J *et al.* Diabetic retinopathy screening: the non-mydriatic camera (NMRC) performs better mydriatically. *Diabetes* 1990; 39: 170A
148. Baeza Díaz M, Gil Guillén V, Orozco Beltrán D, Pedrera Carbonell V, Ribera Montes C, Pérez Pons I, Martínez-Toldos J. Validez de la cámara no midriática en el cribado de la retinopatía diabética y análisis de indicadores de riesgo de la retinopatía. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004; 79: 433-442.
149. 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: 2448-53
150. Cahill M, Eustace P, de Jesus V. Pupillary autonomic denervation with increasing duration of diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1225-30
151. Department of Health. Review of cervical screening services at the Kent and Canterbury Hospitals NHS Trust by a panel chaired by Sir William Wells, Chairman, NHS Executive South Thames. London: Department of Health, NHS Executive South Thames Regional Office, 1997
152. Garvican, Scanlon PH. A pilot quality assurance scheme for diabetic retinopathy risk reduction programmes. *Diabet Med* 2004; 21: 1066-74

153. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2<sup>nd</sup> ed. New York: John Wiley, 1981
154. Leese GP, Ellis JD. Editorial. *Diabet Med* 2007; 24: 579-81
155. Fleming AD, Philip S, Goatman KA, Olson JA, Sharp PF. Automated assessment of diabetic retinal image quality based on clarity and field definition. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 1120-25
156. Fleming AD, Philip S, Goatman KA, Olson JA, Sharp PF. Automated microaneurysm detection using contrast normalization and local vessel detection. *IEEE Trans Med Imaging* 2006; 25: 1223-32
157. Larsen N, Godt J, Grunkin M, Lund-Andersen H, Larsen M. Automated detection of diabetic retinopathy in a fundus photographic screening population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 767-71
158. Sadda SR, Tan O, Walsh AC, Schuman JS, Varma R, Huang D. Automated detection of clinically significant macular edema by grid scanning optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006; 113: 1187
159. Chow SP, Aiello LM, Cavallerano JD, Katalinic P, Hock K, Tolson A, Kirby R, Bursell SE, Aiello LP. Comparison of nonmydriatic digital retinal imaging versus dilated ophthalmic examination for nondiabetic eye disease in persons with diabetes. *Ophthalmology* 2006; 113: 833-40
160. Grimshaw GM, Baker R, Wilson AD, Thompson JR, Atkinson M. Report of the Inter-college Audit of Diabetic Retinopathy Screening. Clinical Governance Research and Development Unit. Leicester, UK: University of Leicester, 1999.
161. Schoenfeld ER, Greene JM, Wu SY, Leske MC: Patterns of adherence to diabetes vision care guidelines: baseline findings from the Diabetic Retinopathy Awareness Program. *Ophthalmology* 2001; 108: 563-71
162. Younis N, Broadbent DM, James M, Harding SP, Vora JP. Current status of screening for diabetic retinopathy in the UK. *Diabetic Med* 2002; 19 (Suppl. 4), 44-9
163. James M, Turner DA, Broadbent DM, Vora J, Harding SP. Cost effectiveness analysis of screening for sight threatening diabetic eye disease. *BMJ* 2000; 320: 1627-31



