

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a cross, flanked by two lions. Above the shield is a crown. The shield is set against a background of two mountains. The circular border contains the Latin text "CAROLINA ACADEMIA COACTEMATELSIS INTER CETERAS ORBS CONSPICUA".

**CARACTERIZACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA
EN PACIENTES DIABÉTICOS EN LA
UNIDAD NACIONAL DE OFTALMOLOGÍA**

MARIA VIRGINIA LOZA ZENTENO

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Oftalmología
Para obtener el grado de
Maestra en ciencias en Oftalmología
Febrero 2015**



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Maria Virginia Loza Zenteno

Carné Universitario No.: 100018125

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Oftalmología, el trabajo de tesis "Caracterización de la retinopatía diabética en pacientes diabéticos en la Unidad Nacional de Oftalmología"

Que fue asesorado: Dra. Yamile Gil Lozano

Y revisado por: Dr. Enrique Benjamín Jacobs Suasnávar

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2015.

Guatemala, 28 de enero de 2015


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

Oficio No. 2
Guatemala, 10 de Octubre de 2014

Dra. Ana Rafaela Salazar
Docente Responsable
Maestría de Oftalmología
Departamento de Oftalmología
Hospital Roosevelt
Presente

Estimada Dra Salazar:

Por este medio le informo que he sido ASESOR del trabajo de Investigación titulado "*Caracterización de la Retinopatía Diabética en pacientes Diabéticos en la Unidad Nacional de Oftalmología*" correspondiente a la estudiante María Virginia Loza Zenteno de la Maestría en Oftalmología.

Por lo que apruebo el trabajo anteriormente mencionado para que proceda con los trámites correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dra. Yamile Gil Lozano
Clínica de Retina
Unidad Nacional de Oftalmología
ASESORA

Oficio No. 3
Guatemala, 10 de Octubre de 2014

Dra. Ana Rafaela Salazar
Docente Responsable
Maestría de Oftalmología
Departamento de Oftalmología
Hospital Roosevelt
Presente

Estimada Dra. Salazar:

Por este medio le informo que he sido REVISOR del trabajo de Investigación titulado "*Caracterización de la retinopatía Diabética en pacientes Diabéticos en la Unidad Nacional de Oftalmología*" correspondiente al estudiante María Virginia Loza Zenteno de la Maestría en Oftalmología.

Por lo que apruebo el trabajo anteriormente mencionado para que proceda con los trámites correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted,

Atentamente,


Dr. Enrique Benjamín Jacobs Suasnívar
Hospital Roosevelt
REVISOR

DR. ENRIQUE BENJAMÍN JACOBS S.
MÉDICO Y CIRUJANO
ANESTESIOLOGO
COLEGIADO No. 2152

INDICE

RESUMEN

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	4
III.	OBJETIVOS	24
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	25
V.	RESULTADOS	32
VI.	DISCUSIÓN Y ANALISIS	37
	CONCLUSIONES	40
	RECOMENDACIONES	41
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
VIII.	ANEXOS	45

RESUMEN

La Retinopatía Diabética es la primera causa de ceguera en países en vías de desarrollo. Es una entidad progresiva que afecta la integridad de los vasos microscópicos hallados en la retina. Su tratamiento es eficaz, logrando disminuir hasta en dos tercios el riesgo de ceguera. (1) En la actualidad no se cuenta con datos de prevalencia, ni correlación de factores de riesgo de la Retinopatía Diabética en nuestra población. El objetivo de esta tesis fue determinar la prevalencia de retinopatía diabética en un grupo de pacientes diabéticos, y analizar las principales características demográficas y sociales. El estudio fue de tipo transversal y se utilizó un análisis bivariado. Se evaluó un total de 262 pacientes de los cuales el 98% eran diabéticos tipo 2. El 65% de los pacientes fueron de sexo femenino y el 48% recibió estudios hasta la primaria. La prevalencia de Retinopatía Diabética fue de 31.53%, en su mayoría de tipo no proliferativa (72.5%); la Retinopatía Diabética proliferativa fue de 27.5%. La presencia y severidad de la retinopatía estuvo fuertemente asociada al tiempo de evolución de la diabetes. Se encontró que la prevalencia fue de 21% en personas con menos de 10 años de evolución y de 50% en personas con más de 10 años de evolución. No se encontró relación estadísticamente significativa entre el uso de insulina y la aparición de retinopatía. En conclusión, se demostró que los pacientes con más de 10 años de padecer Diabetes Mellitus tienen de 2 a 3 veces más riesgo de desarrollar Retinopatía Diabética. Por lo tanto, la evaluación periódica, para la detección temprana de la Retinopatía Diabética en pacientes diabéticos de larga evolución, es importante para preservar la visión en estos pacientes.

I. INTRODUCCION

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que constituye un problema de salud pública derivado del creciente número de personas afectadas cada año. Para el año 2000 la prevalencia mundial era de 2.8% y para el 2030 se estima que la prevalencia aumente a 4.4%. El número total de personas diabéticas se estima que aumente de 171 millones a 366 millones para el 2030. El cambio demográfico más importante que justifica este incremento es el aumento de la proporción de personas mayores de 65 años. ¹

La diabetes mellitus es clasificada en 4 grupos: I. Tipo 1, anteriormente conocidos como “insulinodependientes o inicio juvenil”, caracterizados por la destrucción de las células secretoras de insulina en el páncreas llevando a una deficiencia absoluta de los niveles de esta; II. Tipo 2, anteriormente conocidos como “no insulinodependientes o de inicio en el adulto”, caracterizados por una resistencia periférica a la acción de la insulina y una deficiencia en la secreción de esta a nivel del páncreas, constituyendo el 90 a 95% de los pacientes diabéticos. III. Diabetes gestacional y IV. Otros tipos específicos de diabetes, caracterizados por defectos genéticos en la función de la célula beta con falla secretoria que causan los distintos tipos de MODY. La DM incrementa el riesgo de un amplio espectro de complicaciones macro y microvasculares, y su prevalencia está fuertemente asociada a factores como el tipo de diabetes, la duración de la enfermedad y el control metabólico. La DM tiene muchas manifestaciones oculares, de las cuales, la RD es la más frecuente y la causa más significativa de compromiso visual, siendo en los países desarrollados la principal causa de ceguera en adultos menores de 75 años.^{2,3}

La retinopatía diabética es una entidad progresiva que afecta la integridad de los vasos microscópicos hallados en la retina. Puede ser dividida en 2 estadios clínicos, la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y la retinopatía diabética proliferativa (RDP). El primer signo de daño retinal en la RDNP resulta de la permeabilidad anormal y/o la no perfusión capilar, llevando a la formación de microaneurismas, y el escape de fluidos y solutos en los tejidos retinales. La RDP se desarrolla posterior a la oclusión de los capilares que favorecen la isquemia retinal y promueven la proliferación de neovasos. Estos son de paredes frágiles con tendencia al sangrado; y en fases tardías de la enfermedad se acompañan de

proliferación fibrovascular que ocasionan tracción y desprendimientos de retina (DR) generando alto riesgo de ceguera permanente.³ Se ha estimado que sin tratamiento para la RDP, el 50% de todos los pacientes serán ciegos en 5 años posterior al diagnóstico de esta.⁴

Con el incremento de la prevalencia de DM, la RD se considera la causa global de ceguera en muchos países. En el 2010, de un estimado de 285 millones de personas en el mundo con DM, se estima que un tercio tiene signos de RD, y un tercio de éstos tienen retinopatía que amenaza la visión, definido como RDNP severa o edema macular diabético (EMD). Mientras que la RDP es la principal causa de disminución de visión en pacientes con DM I, el EMD es mas prevalente en la DM II, siendo la principal causa de disminución de visión moderada en pacientes diabéticos, debido a la alta prevalencia de DM II.⁴

La epidemiología de la DM muestra que la incidencia de la RD varía según el tipo y el tiempo de evolución de la DM. Se encuentran reportes en la literatura que al momento del diagnóstico de diabetes tipo 2, 15 a 20 % de los pacientes presentan RD en algún grado. Esto debido a las hiperglicemias que ocurren 4 a 7 años antes del diagnóstico clínico. Con el avance de la enfermedad a los 10 años, 35 a 40% de los diabéticos tipo 2 presentan RD y a los 15 años de evolución de la enfermedad se observa RDP en 8 a 10% de los pacientes. Por otra parte en diabéticos tipo 1 el 25% de los pacientes puede tener algún grado de RD a los 5 años de diagnóstico y llega a ser el 100 % a los 20 años de evolución. Además, la prevalencia de la RDP es de 25 a 30% a los 15 años de evolución en este tipo de diabetes.^{5,6}

Teniendo en cuenta que es frecuente la publicación mundial de datos epidemiológicos en relación a la retinopatía diabética y que los países latinoamericanos carecen de esta información; este estudio tiene como objetivo proveer información acerca de la prevalencia y los factores asociados de la retinopatía diabética en una población latinoamericana.

Un estudio transversal, fue diseñado para observar las características de un grupo de diabéticos que asistieron a consulta a la Unidad Nacional de Oftalmología. Tener DM y poder realizar el fondo de ojo fueron los criterios tomados para la inclusión de los pacientes que asistieron a la jornada de evaluación oftalmológica de pacientes diabéticos.

La prevalencia de RD fue de 31%.⁵³ La mayor parte de la retinopatía fue del tipo no proliferativa (72.5%); siendo en su mayoría leve (46%), seguido de la moderada en un 22% y la severa con un 5%. La prevalencia de personas diabéticas con RD proliferativa fue de 27.5%. La presencia y severidad de la RD estuvo fuertemente asociada a la duración de la

diabetes, se encontró que la prevalencia fue de 21% en personas con menos de 10 años de evolución y de 50% en personas con más de 10 años de evolución. Se demostró que los pacientes con más de 10 años de padecer DM tienen de 2 a 3 veces más riesgo de desarrollar RD. No se encontró relación estadísticamente significativa entre el uso de insulina y la aparición de retinopatía; a pesar que esta se ha visto fuertemente asociada a RD en otros estudios.

En conclusión, la prevalencia de la RD fue similar a la prevalencia mundial reportada (34%), aunque ligeramente mas baja que lo reportado en estudios latinoamericanos. El tiempo de evolución fue el factor de riesgo mas fuertemente asociado a la aparición de retinopatía. La detección temprana de RD y el adecuado control sistémico son importantes para preservar la visión en los pacientes con DM.

Dentro de las limitantes se puede mencionar que cierta cantidad de pacientes no tenían diagnóstico previo de Diabetes Mellitus y él mismo se realizó al encontrar RD, por lo cual estos pacientes tuvieron que ser excluidos ya que no aportaban datos como tiempo de evolución ni tratamiento. En su mayoría los pacientes padecían DM tipo II, constituyendo una variable plana, por lo cual no se pudo tomar como factor de riesgo el tipo de DM. Otra limitante fue la no inclusión de otros factores asociados como, índice de masa corporal y el perfil lipídico, identificados como factores de riesgo de RD en otros estudios; posteriormente se debería realizar estudios de diseño longitudinal que incluya una muestra poblacional mayor y los factores de riesgo que se mencionaron previamente.

II. ANTECEDENTES

2.1 DIABETES MELLITUS

2.1.1. Concepto y clasificación

La diabetes es una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, con grados variables de predisposición hereditaria; en su desarrollo participan diferentes combinaciones de genes junto con factores ambientales. Se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción ó acción de la insulina, lo que afecta el metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas. Los principales síntomas de la hiperglucemia son la poliuria, polidipsia, pérdida de peso, algunas veces polifagia y visión borrosa. La afección tiene gran repercusión social y económica, ya que se encuentra entre las cinco enfermedades más frecuentes y su presencia puede derivar hacia numerosas complicaciones clínicas.⁷

La diabetes se ha dividido en dos grandes grupos respecto a la administración de insulina en su tratamiento, los pacientes insulino-dependientes y los no insulino-dependientes. Sin embargo, la ambigüedad de esta clasificación propició que en 1997 la Asociación Americana de Diabetes propusiera una nueva, que incluye 4 entidades, considerando como base la etiología de la afección.⁸ El primer grupo corresponde a la diabetes tipo 1, en la cual existe destrucción de células beta del páncreas, generalmente con deficiencia absoluta de insulina, el grupo II incluye a la diabetes tipo 2, en la que predomina la incapacidad para incorporar glucosa a las células musculares y al tejido adiposo (resistencia a la insulina), aunado a una relativa deficiencia de la secreción o acción de la insulina, en el grupo III se presentan varios tipos específicos de diabetes, a) la originada por defectos genéticos de las células beta del páncreas, que se presenta a edad temprana y se manifiesta por un deterioro en la secreción de insulina, con un mínimo o ningún defecto en su acción, b) la producida por defectos genéticos en la acción de la insulina, generalmente asociada a mutaciones en el receptor de insulina, c) la originada por enfermedades del páncreas exócrino, que se relaciona con una deficiencia en la secreción de insulina, d) la diabetes causada por endocrinopatías, en la que varias hormonas antagonizan la acción de la insulina ó inhiben su secreción, e) la que se induce por drogas que afectan la acción o secreción de la insulina, f) la causada por infecciones, que está asociada a la destrucción de las células del páncreas, g) la diabetes

mediada por formas no comunes de inmunidad, en la que se presentan anticuerpos anti-receptor de insulina y resistencia a la insulina, y h) la diabetes asociada con síndromes genéticos relacionados con deficiencia a la insulina; finalmente está el grupo IV, en el que se encuentra la diabetes gestacional, que se presenta por intolerancia a la glucosa debido a cambios metabólicos de origen hormonal.⁸

2.1.2. Datos epidemiológicos

Para el año 2000 la prevalencia mundial era de 2.8% y para el 2030 se estima que la prevalencia aumente a 4.4%. El número total de personas diabéticas se estima que aumente de 171 millones a 366 millones para el 2030.¹ Entre 1991 y el año 2000, en E.E.U.U. el número de adultos con diabetes se incrementó 49%, actualmente existen casi 16 millones de personas afectadas por la enfermedad y el número se incrementa en 800,000 casos por año; mientras que los costos de la diabetes se calculan anualmente en 105 billones de dólares. Alrededor de 8.2% de la población entre 20 y 69 años padece diabetes y cerca de 30% de los individuos afectados desconoce que la tiene.⁴ Los factores mas importantes que justifican este incremento es el aumento de la proporción de personas mayores de 65 años, la urbanización, la obesidad y el sedentarismo.¹

El tipo de diabetes más frecuente en la población mundial es la de tipo 2. En general, la frecuencia de la correspondiente al tipo 1 es de 5 a 10%, la de tipo 2 varía entre 80 y 90%, del cual, entre 5 y 10 % corresponde a la denominada MODY y otro 5-10% se produce por diversos desórdenes genéticos.⁸

2.1.3. Criterios de diagnóstico

Para el diagnóstico preciso, además de evaluar los síntomas clínicos característicos, es necesario apoyarse en el análisis químico de los niveles de glucosa en sangre. Como los síntomas de la diabetes no son obvios inmediatamente, el diagnóstico puede estar precedido por un extenso período de deterioro en la tolerancia a la glucosa, lo que resulta en disfunciones de las células pancreáticas y complicaciones micro y macrovasculares.⁸

El diagnóstico se establece al cumplirse cualquiera de los siguientes criterios:

1. Presencia de los síntomas clásicos y una glucemia plasmática casual mayor o igual a 200 mg/dl
2. Una glucemia plasmática en ayuno, mayor o igual a 126 mg/dl
3. Una glucemia mayor o igual a 200 mg/dl, 2 horas después de una carga oral de 75 g de glucosa disuelta en agua.

Además, es conveniente repetir la prueba para confirmar el diagnóstico.

La interpretación de los resultados del nivel de glucosa plasmática en ayunas es la siguiente:

- Menor o igual a 110 mg/dl = glucosa normal
- Mayor o igual a 110 mg/dl y menor o igual a 126 mg/dl = Intolerancia a la glucosa.
- Mayor o igual a 126 mg/dl = diagnóstico provisional de diabetes.

La interpretación de una curva de tolerancia a la glucosa (CGT) es la siguiente:

- Cifra menor o igual a 140 mg/dl a las 2 h postcarga (2HPG)= tolerancia normal a la glucosa.
- Cifra mayor o igual a 140 mg/dl y menor o igual a 200mg/dl (2HPG)= tolerancia anormal a la glucosa.
- Cifra mayor o igual a 200 mg/dl (2HPG) = diagnóstico provisional de diabetes.

El diagnóstico de diabetes gestacional se establece si durante las semanas 24 a 28 del embarazo se presentan dos o más de los siguientes valores:

a) 105 mg/dl o más en ayuno

b) valores superiores a 190 mg/dl, 165 mg/dl y 145 mg/dl a la hora, dos horas y tres horas después de una postcarga.

El análisis se efectúa después de una carga de 100 g de glucosa en ayuno.

2.1.4. Principales alteraciones metabólicas

En la diabetes tipo 1 las alteraciones del metabolismo se deben a la destrucción de las células beta del páncreas. A medida que ésta progresa, los niveles de insulina decrecen produciendo un aumento en la concentración de glucosa en la sangre. La falta de la hormona produce una disminución de la entrada de glucosa al músculo y al tejido adiposo. Por otro lado, la disminución de insulina en el hígado, así como el relativo exceso de glucagón, producen un aumento en la degradación del glucógeno y de la glucogénesis, lo que ocasiona un incremento adicional de la glucosa sanguínea. El exceso en la concentración de glucosa en sangre sobrepasa la capacidad de reabsorción en el riñón y como consecuencia se elimina la glucosa por orina arrastrando consigo agua y sales.⁹

La escasez de glucosa como fuente de energía da como consecuencia la necesidad de utilizar las grasas y degradar las proteínas, principalmente musculares, para la obtención de aminoácidos. La degradación proteica aumenta la producción de urea y un balance negativo de nitrógeno y la lipólisis también se favorece por la falta de glucosa en el adipocito, además, el aumento relativo de glucagón produce la salida de ácidos grasos, parte de los cuales se utilizan como combustible y /o se transforman a cuerpos cetónicos en el hígado.⁹

En la forma más avanzada de la diabetes tipo 1, el catabolismo del glucógeno, proteínas y en especial de lípidos, sobrepasa las necesidades nutricionales del paciente y ocasiona un exceso de cuerpos cetónicos, provocando cetoacidosis y coma diabético.⁹

Una anormalidad previa al desencadenamiento de la enfermedad es la hiperinsulinemia, la cual se encuentra asociada a una resistencia a la insulina, es decir, que a concentraciones normales la hormona no produce el efecto esperado, por lo que requiere de mayor cantidad. Los pacientes presentan un alto contenido de triglicéridos plasmáticos, presión arterial elevada y distribución del tejido adiposo en la parte superior del cuerpo, especialmente en la parte abdominal. La diabetes sobreviene cuando las células beta pancreáticas no producen la cantidad extra de insulina necesaria para contrarrestar los efectos de la resistencia. Es importante enfatizar que el evento crítico en el desarrollo de la diabetes tipo 2 es la incapacidad de las células beta del páncreas para secretar insulina, la deficiencia de receptores de insulina y alteraciones en la estructura de la insulina.⁹

En cuanto a la diabetes gestacional, el aumento de estrógenos y progesterona produce hiperplasia de las células beta del páncreas, y por consiguiente se afecta el metabolismo de

los carbohidratos, aumentando la secreción de insulina. Se produce un aumento del glucógeno tisular, del consumo de glucosa periférica y un descenso en la gluconeogénesis hepática, por lo que, conforme progresa el embarazo, la glucosa sanguínea materna disminuye y aumentan los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos; además, disminuye la respuesta insulínica a la glucosa, lo cual conduce a hipoglucemia en ayuno, aumento de los lípidos plasmáticos e hipoaminoacidemia. Durante la segunda mitad del embarazo (24-28 semanas), el metabolismo de los carbohidratos se afecta al aumentar la producción de somatostatina coriónica humana placentaria, prolactina, cortisol y glucagón, lo que contribuye a producir menor tolerancia a la glucosa y mayor resistencia a la insulina.⁹

2.1.5 Factores etiológicos

La incidencia geográfica de la enfermedad es variable, lo que parcialmente puede explicarse por la variedad de factores ambientales involucrados, que constituyen una parte de su origen, ya que la otra está regida por los factores genéticos. Considerando este último aspecto, se ha sugerido que la variación geográfica se relaciona con una diferente distribución de genes de susceptibilidad.¹⁰

Entre los factores detonantes se ha mencionado a la influencia de la albúmina sérica bovina, ya que se han identificado anticuerpos contra un péptido de albúmina que reaccionan con las células beta del páncreas, y además, estudios recientes muestran que el consumo de leche de vaca a temprana edad puede ser diabetogénica en niños con familiares con diabetes tipo 1.¹¹

Las causas que desencadenan la diabetes tipo 2 se desconocen en el 70-85% de los pacientes, al parecer influye la herencia poligénica (en la que participa un número indeterminado de genes), junto con factores nutricionales y ambientales.¹²

La susceptibilidad familiar en la diabetes tipo 2 es muy alta, como lo sugiere que la concordancia promedio en gemelos monocigóticos de 50-75%. En este tipo, la influencia genética es de 12.5 % para la tercera generación, 25% para el segundo grado y puede llegar hasta 100 % en gemelos monocigóticos.¹²

Los factores de riesgo modificables incluyen la obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, dieta rica en carbohidratos, factores hormonales y vida sedentaria. Los pacientes presentan niveles elevados de glucosa y resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos. ⁹

Por lo que respecta a la diabetes gestacional, ésta puede desarrollarse por una modificación en el sistema de regulación de la glucosa durante el embarazo y afectar al 2-7% de las mujeres. Después del parto, el metabolismo generalmente retorna a la normalidad, pero las pacientes con diabetes gestacional tienen un alto riesgo de desarrollar más tarde diabetes tipo 2. ⁸

2.1.6. Complicaciones clínicas

La diabetes se relaciona con daños de la microcirculación, los cuales se pueden manifestar como nefropatía, neuropatía y retinopatía. La hiperglucemia crónica se asocia con aumento en la actividad de la proteína-quinasa C, la acumulación de sorbitol y la formación y depósito de productos de glucosilación no enzimática de las proteínas. Estas alteraciones originan una insuficiencia renal crónica en el 40% de los casos; también se estima que hasta 70% de los diabéticos sufren de alguna forma de neuropatía, y se sabe que los sujetos con antecedentes familiares de hipertensión arterial desarrollan de manera temprana complicaciones macrovasculares. Las complicaciones que se han mencionado son similares para la diabetes tipo 1 y tipo 2. ⁹

Las anomalías macrovasculares se asocian con un trastorno metabólico originado por la resistencia a la insulina más que por la hiperglucemia, se ha determinado que la resistencia a la insulina induce un 40% de pacientes con enfermedades coronarias. En general, la enfermedad cardiovascular está vinculada a un estado de aterosclerosis acelerada y un mayor riesgo de trombosis, lo que explica que el enfermo diabético tenga una frecuencia de infarto al miocardio 2 a 4 veces mayor que la población normal. ⁹

2.1.7. Tratamiento

El tratamiento de la diabetes tipo 1 se basa en la administración de insulina, aunque también se pueden usar otros fármacos para sustituir la función de las células beta del páncreas, como es la nicotinamida, la cual ha mostrado un efecto promisorio aunque aún se encuentra

en etapa de investigación. También se utiliza la inmunosupresión con ciclosporinas y azatioprina para reducir el curso de la destrucción de las células beta del páncreas, sin embargo, los efectos adversos imposibilitan su uso por tiempo prolongado.¹³

El tratamiento para la diabetes tipo 2 usualmente es progresivo, desde un manejo adecuado de la dieta e incremento del ejercicio, hasta el uso de uno o más agentes hipoglucemiantes y finalmente, combinaciones de éstos con insulina. Una estrategia general incluye reducir la resistencia a la insulina mediante el uso de glitazonas, suplementadas con insulina exógena, incrementar la producción de insulina endógena con sulfonilureas y meglitinidas, reducir la producción de glucosa hepática con biguanidas y limitar la absorción de glucosa postprandial con inhibidores alfa-glucosidasa.¹³

Finalmente, entre los fármacos que interfieren con la absorción de carbohidratos se encuentran la acarbosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa) y la amilina, que retarda el vaciamiento gástrico. El primero también puede utilizarse en la diabetes gestacional, ya que prácticamente no pasa la barrera intestinal.¹³

En general, el principal propósito del tratamiento es la prevención de complicaciones agudas y crónicas; a fin de asegurar una calidad de vida adecuada al paciente diabético.

2.2 RETINOPATIA DIABÉTICA

2.2.1. Concepto

La retinopatía diabética es una entidad progresiva que afecta la integridad de los vasos microscópicos hallados en la retina. Con el incremento de la prevalencia de DM, la RD se considera la causa global de ceguera en muchos países, constituyendo el 15-17% de la ceguera mundial, según datos de la OMS.¹⁴ En el 2010, de un estimado de 285 millones de personas en el mundo con DM, se estimó que un tercio tenía signos de RD, y un tercio de éstos tenían retinopatía que amenaza la visión.⁴

2.2.2 Epidemiología

La epidemiología de la DM muestra que la incidencia de la RD varía según el tipo y el tiempo de evolución de la DM. Se encuentran reportes en la literatura que al momento del diagnóstico de diabetes tipo II, 15 a 20 % de los pacientes presentan RD en algún grado. Esto debido a las hiperglicemias que ocurren 4 a 7 años antes del diagnóstico clínico. A los 10 años, 35 a 40% presentan RD y a los 15 años se observa RDP en 8 a 10% de los pacientes. Por otra parte en diabéticos tipo I el 25% de los pacientes puede tener algún grado de RD a los 5 años de diagnóstico y llega a ser el 100 % a los 20 años de evolución. Además, la prevalencia de la RDP es de 25 a 30% a los 15 años de evolución en este tipo de diabetes.^{5,6} En general, la prevalencia de cualquier retinopatía es de 21% en pacientes con menos de 10 años de evolución de DM y asciende a 76% a los 20 años de evolución.⁴

La prevalencia de RD a nivel mundial es de 35%, según datos publicados por Yau et al. basado en 22,896 individuos de 35 estudios diferentes realizados en Estados Unidos, Australia, Europa y Asia. Esta prevalencia es mayor en diabéticos tipo I (77% vs 32%) independientemente del tiempo de evolución de DM. La prevalencia de RDP y EMD es de 7% aproximadamente.⁴ La edad promedio fue de 58.1 y la media en la evolución de DM fue de 7.9 años. La prevalencia de RD es mayor en áreas rurales que en áreas urbanas como se demostró en un estudio realizado en China donde la prevalencia fue de 43% vs 37% respectivamente.^{4,14}

La prevalencia de RD y EMD es similar entre hombres y mujeres; y varía entre distintos grupos étnicos, es mayor en los entre los Afroamericanos y menor entre los Asiáticos. Sin embargo es incierto si estas variaciones étnicas se deben al acceso y nivel de servicios médicos, susceptibilidad diferente a factores de riesgo o a predisposición genética a daño microvascular.¹⁵

Pocos estudios se han realizado en poblaciones Latinas, encontrado una prevalencia mayor de RD. Un estudio realizado en una población mexicana en Estados Unidos obtuvo una prevalencia total de 48%.¹⁶ Santos y colaboradores reportaron 47 % de prevalencia en Porto Alegre – Brasil en diabéticos tipo 2,¹⁷ y Varma y colaboradores reportaron 46 % de prevalencia en diabéticos latinoamericanos de la ciudad de Los Ángeles – EE.UU.¹⁸

2.2.3 Clasificación de la retinopatía diabética

El signo que divide como una bisagra la clasificación de la RD es la neovascularización; teniendo así la retinopatía no proliferativa y la retinopatía proliferativa. El edema macular diabético puede aparecer en cualquier momento y su diagnóstico es básicamente clínico.¹⁵

El sistema para la clasificación de la severidad que mas se utiliza en estudios clínicos y epidemiológicos es el del ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) y se basa en lesiones microvasculares, detectables en fotografías, como indicadores de progresión.¹⁹

- Retinopatía leve: hay presencia de microaneurismas
- Retinopatía moderada: escasas hemorragias en punto y llama, con microaneurismas y exudados algodonosos
- Retinopatía severa: hemorragias en los cuatro cuadrantes retinianos, exudados en dos cuadrantes o microangiopatía intraretiniana (IRMA) en 1 cuadrante.
- Retinopatía Proliferativa: neovascularización retiniana periférica
- Retinopatía Proliferativa de alto riesgo: neovascularización sobre el disco o a menos de 1 diámetro de disco (DD) de éste, con o sin hemovítreo; o hemovítreo y/o hemorragia prerretiniana acompañado de NV del disco o NV en otra región mayor a $\frac{1}{4}$ de DD.¹⁹

Cuando la RD afecta la mácula y la agudeza visual central se ve afectada se le conoce como maculopatía diabética. En esta área de la retina, la excesiva permeabilidad vascular y el edema constituyen el edema macular diabético, siendo la principal causa de ceguera en diabetes. Aunque el EMD se puede presentar en cualquier estadio de la RD, por lo general se presenta en las fases mas avanzadas de la enfermedad. El EMD se puede clasificar en:

- Central o periférico, dependiendo si afecta el centro de la fovea
- Focal o difuso, basado en la extensión del área afectada
- Isquémico o no isquémico, basado en la afección de la red capilar perifoveal
- Traccional o no traccional, dependiendo si hay tracción vítreo retiniana en esta área
- Mixto, cuando hay una combinación de los anteriores²⁰

2.2.4. Factores de riesgo

2.2.4.1. Factores no modificables

- **Pubertad:** es un factor de riesgo conocido para la DM I. ⁴
- **Embarazo:** la RD y el EMD pueden progresar rápidamente durante el embarazo, especialmente en la DM I. Se considera que tiene un efecto transitorio, la RD tiene una alta regresión al final del embarazo o en el periodo postparto. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de este empeoramiento, se considera que las alteraciones hemodinámicas a nivel retiniano juegan un papel importante. ⁴
- **Tiempo de padecer diabetes:** la prevalencia de cualquier grado de retinopatía diabética aumenta con el tiempo de padecer diabetes. Se demostró una prevalencia de RD de 21.1% en personas con menos de 10 años del diagnóstico de DM, mientras que la prevalencia ascendía a 76.3% en personas con mas de 20 años del diagnóstico. Personas con DM I con mas de 20 años del diagnóstico tienen 2.7 veces mas probabilidad de desarrollar cualquier grado de RD, 15 veces mas riesgo de tener RDP, 5 veces mas riesgo de tener EMD, en comparación a quienes tienen DM II por un tiempo menor a 10 años. ⁴
- **Genética:** el papel que juega la genética en el desarrollo de la retinopatía diabética aun no se ha podido esclarecer. Se asume que la interacción entre factores ambientales y la predisposición genética constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de retinopatía y es aquí donde ha tomado importancia los estudios en epigenética. Alteraciones en la cromatina celular persisten durante toda la vida de la célula controlando su funcionalidad/disfuncionalidad sin alterar el material genético. Estos cambios epigenéticos juegan un papel clave en el desarrollo y progresión de la retinopatía, se ha demostrado que niveles altos de glicemia pueden causar cambios epigenéticos en las células del endotelio vascular. Células endoteliales expuestas a niveles altos de glicemia por 16 horas consecutivas, seguido de normalización en la glicemia por 6 días, deja una “marca epigenética” en ellas, habiendo daño oxidativo y activando sostenidamente el factor de necrosis tumoral. ³⁰

2.2.4.2. Factores modificables

- **Hiperglicemia:** los estudios United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) y el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demostraron que el control estricto de la glicemia (HbA1c 7%) reduce el riesgo y la progresión de la RD en la DM I y II. El DCCT encontró una reducción en la incidencia de RD, EMD y progresión de 76%, 46% y 54% respectivamente. A pesar del riesgo de empeoramiento temprano luego del inicio de un control estricto, los beneficios a largo plazo superan los riesgos. Cada porcentaje de reducción en la HbA1c reduce el riesgo de RD en un 30-40% y el efecto es a largo plazo.²¹

A pesar de los beneficios demostrados, hay otros estudios (ADVANCE y ACCORD) que no demostraron reducción en la incidencia y progresión de la RD; al contrario, mostraron que este control estricto puede ser perjudicial y estar asociado a mortalidad.^{22,23}

-**Hipertensión Arterial (HTA):** estudios han demostrado que cada incremento de 10 mmHg en la presión arterial sistólica incrementa el riesgo de RD en 10% y el riesgo de desarrollar RDP o EMD en 15%.⁵ En el UKPDS, los pacientes hipertensos con un control estricto de la presión tenían una reducción de 37% en el desarrollo de RD y de 34% en la reducción de la progresión.²⁴ Estudios mas recientes como el META-EYE (Meta-Analysis for Eye Disease) demostró que la prevalencia de retinopatía diabética en pacientes sin HTA era de 5.5% mientras que en pacientes con HTA (>140/90 o ya con tratamiento establecido) era de 10.6%.⁴

Algunos estudios también ha demostrado que los medicamentos antihipertensivos en sí, tienen un efecto protector en la RD, en especial los relacionados con el sistema renina-angiotensina; independientemente de su efecto global sobre la HTA. Sin embargo, este efecto solo se evidencio en pacientes con una retinopatía temprana.²⁵ En un estudio realizado por Mauer y colaboradores, se evidenció que el tratamiento con Enalapril y Losartán redujo la progresión de RD en 65% y 70% respectivamente, en pacientes con DM I, independientemente de su efecto sobre la presión arterial.²⁶

-**Dislipidemia:** el papel de la dislipidemia en la patogénesis de la RD es incierto, sin embargo actualmente se ha establecido como uno de los factores de riesgo mas importantes. Datos del estudio DCCT no mostraron relación entre el nivel de colesterol y el aparecimiento de RD, sin embargo demostraron que la severidad de la retinopatía estaba asociada al incremento en los triglicéridos y era inversamente proporcional al nivel de HDL

en pacientes con DM I. ²¹ Por el contrario, el Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) no mostro relación alguna entre los lípidos séricos y la RD. ²⁴

Otros estudios han demostrado que los niveles de lípidos están mayormente asociados al EMD. El estudio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) utilizando fenofibrato, un agente modificador de lípidos, mostró una reducción en el tratamiento con laser de 31% para el EMD y de 30% en la RDP, en pacientes con DM II. ²⁷ Mas recientemente, un subgrupo del estudio ACCORD-Eye (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) mostró que el fenofibrato redujo la progresión de RD en 10.2% en pacientes con DM II. Sin embargo el mecanismo por el cual el fenofibrato ofrece beneficio no se ha podido esclarecer. ²⁸

-Obesidad: la influencia de la obesidad en el desarrollo de la retinopatía diabética no se ha logrado esclarecer. Algunos estudios, aunque otros no, han documentado una relación entre el índice de masa corporal elevado y el riesgo de desarrollar retinopatía. ²⁴

-Factores Inflamatorios: cada vez es mayor la evidencia que procesos inflamatorios crónicos y la disfunción endotelial arteriolar por la hiperglicemia están relacionados al desarrollo, severidad y progresión de la retinopatía diabética. Estudios han demostrado que los niveles séricos y en vítreo de citoquinas, quimiocinas y moléculas de adhesión están elevados en pacientes con retinopatía diabética. Se ha encontrado relación entre los marcadores inflamatorios y de activación endotelial: proteína C reactiva, molécula de adhesión intercelular I, Factor de Von Willebrand, entre otros y la retinopatía; se asume que estos factores provocan daño microvascular. ²⁹

Se han realizado varios estudios donde se han utilizado agentes antiinflamatorios (Triamcinolona) como parte de la terapia para la retinopatía diabética mostrando resultados favorables, aunque transitorios y con efectos secundarios como catarata y aumento de la presión intraocular. ²⁴

En general se ha demostrado que los tres factores de riesgo más importantes para desarrollar retinopatía diabética son: la duración de la diabetes, los niveles de HbAc1 y la hipertensión arterial. No se ha encontrado asociación consistente o estadísticamente significativa entre retinopatía y edad, sexo y tabaquismo ⁴

2.2.5. Fisiopatología

La retinopatía diabética tiene por lo general un curso progresivo, aunque en sus primeras fases ciertas lesiones pueden remitir de forma espontánea. En esta primera fase la reducción de la agudeza visual puede ser moderada o nula, excepto cuando aparece EM o los exudados y las hemorragias aparecen en esta localización.¹⁴

En la retinopatía diabética, los capilares presentan engrosamiento de la membrana basal, microaneurismas, degeneración de los pericitos, falta de perfusión y obstrucción. También hay aumento de la permeabilidad vascular, con escapes locales desde los microaneurismas o bien generalizados, que dan origen a los exudados duros. Puede aparecer edema retiniano más común en el polo posterior y región de la mácula que es también el sitio donde predominan los exudados. Si la retinopatía avanza, hay obliteración de vasos con grandes parches de capilares acelulares que proceden de la oclusión de arteriolas terminales, aparición de nidos de microaneurismas y vasos tortuosos que se denominan anomalías microvasculares intraretinianas (IRMA). El exudado blando y algodonoso es la expresión oftalmológica de la oclusión capilar reciente (infarto retinal). Cuando existe IRMA, las dilataciones venosas, las hemorragias retinianas y los exudados algodonosos son intensos. La aparición de neovasos en la superficie de la retina indica el estadio proliferativo.¹⁵

La retinopatía diabética es esencialmente una microangiopatía de la retina. Por ello, es necesario comprender la estructura de los elementos vasculares y neurales que la constituyen. La retina es un tejido neural, cuyo funcionamiento requiere un microambiente aislado y preservado, tanto o más que el cerebro. Por ello, la barrera hematorretinal tiene más uniones estrechas que la hematoencefálica. Las uniones estrechas entre las células endoteliales mantienen hermético y separado el tejido retinal que rodea el vaso, del espacio intravascular. Las células endoteliales están rodeadas por la membrana basal y los pericitos, que confieren estabilidad a esta estructura.¹⁵

2.2.5.1. Cambios preclínicos:

Pasan hasta 10 años, antes de que la retina muestre signos clínicos visibles luego del comienzo de la diabetes. Eso no significa que los vasos y la barrera hematorretiniana no comiencen a alterarse. Las uniones estrechas entre células endoteliales comienzan a perderse, la membrana basal se engrosa por glicosilación no enzimática, el tránsito capilar

de los leucocitos se enlentece y disminuye el número de pericitos; además se pierde la capacidad autorregulación del flujo vascular.¹⁵

Uno de los cambios histopatológicos mas tempranos es el engrosamiento de la membrana basal. Esto a consecuencia del incremento en la síntesis de su componentes (colágeno IV, fibronectina, laminina) y a la reducción de su degradación por enzimas catalíticas.³¹

2.2.5.2. Cambios clínicos por disfunción endotelial:

- **Filtración:** La hiperglucemia y sus secuelas producen cambios celulares que alteran las uniones estrechas y se forman espacios entre células endoteliales que permiten la extravasación de plasma hacia la retina. Esto genera edema, que puede ser subclínico por mucho tiempo, salvo que involucre la mácula, en cuyo caso ocurre una disminución de la agudeza visual. La filtración es difícil de evaluar con el oftalmoscopio cuando no es muy marcada. Para confirmarla se requieren métodos complementarios como la angiofluoresceína (AGF) o la tomografía de coherencia óptica (OCT).³¹

- **Exudados duros:** cuando la barrera esta más deteriorada y los espacios intercelulares son más amplios, pueden extravasarse lipoproteínas, que se expanden por el tejido retinal, ubicándose los lípidos en el borde de la zona infiltrada. La interacción entre las lipoproteínas del exudado conjuntamente con los fosfolípidos provenientes de la capa ganglionar de la retina provoca serias consecuencias funcionales. Por ello puede ser necesario detener la filtración con láser, especialmente si el exudado, al expandirse, amenaza con involucrar la fovea.³¹

2.2.5.3. Cambios clínicos por alteración de la pared vascular:

Cuando la alteración metabólica persiste en el tiempo, se producen cambios más groseros: la pared vascular pierde su arquitectura. Los pericitos y astrocitos se reducen en número y se alteran funcionalmente. Estas células cumplen un importante papel bloqueando las formaciones de brotes vasculares. Los pericitos y las células de musculo liso son los primeros componentes vasculares en morir en la RD y su muerte se da por apoptosis. Estas células son dependientes, para su adecuado funcionamiento, de factores como el FCDP (factor de crecimiento derivado de plaquetas); se ha demostrado una depleción selectiva de este péptido en la DM, lo que se relaciona con la formación de capilares acelulares y en consecuencia, áreas de no perfusión.³¹

Las células endoteliales también se empiezan a afectar, pierden su potencial replicativo y tienen una muerte prematura; esto secundario a la glicosilación proteica de la matriz extracelular.³¹

- **Microaneurismas:** son el signo patognomónico de la RD, son el resultado de varios factores: hipertensión, engrosamiento de la membrana basal microvascular, proliferación endotelial, formación de trombos y la muerte de pericitos. Esta pared débil se distiende por la presión hidrostática, generando dilataciones aneurismáticas muy pequeñas, en su mayoría del lado arteriolar. Oftalmoscópicamente se ven como puntos rojo oscuro y en la AGF se ven como pequeños puntos hiperfluorescentes. En etapas tempranas, los microaneurismas contienen un alto número de monocitos y polimorfonucleares, reflejando el estado proinflamatorio de la diabetes y la oclusión capilar mediada por leucocitos en la RD.³¹

- **Microhemorragias:** estos cambios de la pared capilar llevan a rupturas capilares que producen hemorragias puntuales, que cambian su aspecto según la profundidad de la retina en que se produzcan. Así tendremos: hemorragias profundas (puntiformes) y hemorragias superficiales (en llama), las cuales van a lo largo de las fibras nerviosas.³¹

2.2.5.4. Cambios clínicos por alteraciones circulatorias

El deterioro del endotelio vascular progresa y las paredes internas de los vasos son asediadas por leucocitos y dañadas por eritrocitos rígidos, debido a la glicosidación de sus proteínas de membrana. Por una combinación de estas causas se producen oclusiones o cierres capilares, probablemente derivados de microtrombos, que dejan áreas de retina sin irrigación. Estas áreas son al principio pequeñas, y luego se pueden extender impidiendo la circulación sanguínea en áreas cada vez más extensas. La retina sin irrigación sufre hipoxia, el principal estímulo para las síntesis de factores de crecimiento que inducen la proliferación de nuevos vasos. La hipoxia de los tejidos solo puede evidenciarse clínicamente en caso de verse exudados algodonosos o si el cierre capilar es muy cercano a la fóvea y reduce bruscamente la agudeza visual.²⁰

- **Exudados algodonosos o blandos:** es una acumulación del flujo axonal de las células ganglionares que ven alterado su funcionamiento con la hipoxia, se ven como manchas blancas de bordes difusos y que respetan el sentido de los axones en la capa de fibras. Suelen ser transitorios, y desaparecen sin dejar secuelas visibles.¹⁵

- **Maculopatía isquémica:** se denomina así al cierre de los capilares adyacentes a la fóvea.

2.2.5.5. Cambios clínicos por proliferación de neovasos:

Cuando un tejido sufre de hipoxia, aumenta la síntesis de factores mediadores como forma de comunicar la falta de oxígeno y la necesidad de obtener mayor flujo sanguíneo a través de la dilatación vascular o de la formación de nuevos vasos que suplanten a los que no cumplen su función. Los nuevos vasos, estimulados por la hipoxia crecen dentro de la retina, luego en su superficie y, por último, crecen hacia la cavidad vítrea adhiriéndose a la hialoides posterior. Tienen una pared vascular muy deficiente que produce en forma creciente mayor filtración, mayor edema, aumento del flujo y hemorragias pequeñas o masivas que permiten la llegada de fibroblastos al interior del ojo.³¹

- **Neovascularización:** los neovasos pueden estar ubicados en el disco o fuera de éste. Una forma de medir la intensidad de la neovascularización, es establecer que superficie del disco ocupan los neovasos. Cuando supera 1/3 del mismo existe riesgo aumentado de progresión y de una pérdida severa de la visión en los próximos 2 años. Dado que la papila es accesible a la observación con un oftalmoscopio directo, este es un signo que se debe buscar. Una vez empezado el proceso de neovascularización hay que tratar con láser.¹⁵

- **Rosario venoso:** es una alteración del calibre de las venas en forma segmentaria y secuencial. Es un reflejo del aumento del flujo y de la pérdida de la autorregulación del tono vascular. Es uno de los signos más valiosos para predecir la progresión a una retinopatía proliferativa.

- **Anomalías microvasculares intrarretinales (IRMA):** son capilares con recorrido anómalo, que están ubicados en la retina, tortuosos, de calibre irregular y dilatados, que se forman probablemente a partir de shunts entre vasos preexistentes y como un esfuerzo por aportar mayor flujo sanguíneo

- **Hemorragias preretinales:** entre retina y hialoides posterior. Tienen nivel.

- **Hemorragias vítreas:** es la complicación más frecuente y dramática de la retinopatía proliferativa. Pueden ser menores y superficiales, o ser masivas y ocupar todo el vítreo. Pueden resolverse espontáneamente. La presencia de sangre en el vítreo puede ser el prólogo a la aparición de fibrosis y tracción retinal.³¹

2.2.5.6. Cambios clínicos producidos por fibrosis y retracción intravítrea:

La presencia de sangre en el vítreo con todos sus elementos más la fibrina y los mediadores plasmáticos, termina con un proceso de cicatrización común, que dentro del ojo tiene consecuencias trágicas.

El humor vítreo, un gel constituido por diferentes tipos de colágeno, se entremezcla y sirve de soporte a los elementos de la sangre mencionados y al cabo de días se forma una unidad fibrosa que comienza a retraerse.

• **Desprendimiento de retina traccional:** el vítreo está adherido a la retina en forma laxa y en la mayor parte de su superficie, pero muy fuertemente en algunos sectores como la papila, la mácula, el recorrido de los grandes vasos y en los 360° de la retina periférica (base del cuerpo vítreo). Al contraerse el vítreo durante la retracción cicatrizal, se desprende, pero se mantiene adherido a esos lugares. Luego, el proceso de retracción continúa y, dado que tanto la papila como la ora serrata son imposibles de desprender, el desprendimiento ocurre casi siempre en el área de la mácula, lo que explica el porqué de la pérdida de visual severa.³

2.2.5.7. Disfunción neuronal y de la glía

Cada vez más estudios muestran que la función neuroretiniana también se ve comprometida en la RD, incluso antes de los cambios a nivel vascular. Estudios electrofisiológicos en personas diabéticas muestran alteraciones en la retina sensorial, como disminución de la visión a color y en la sensibilidad de contraste, además de alteraciones en el ERG. Estudios en roedores han demostrado incremento en la apoptosis de células ganglionares y células amácrinas. También se ha demostrado apoptosis de fotorreceptores después de 12 semanas de la inducción de DM en animales.^{31, 32}

La glía también muestra alteraciones durante la hiperglicemia, en particular las células de Müller; se ha demostrado incremento en su expresión de GFAP (glial fibrillar acidic protein) y síntesis de glutamato. Esto puede contribuir a la citotoxicidad y depleción de neuronas retinianas.^{31, 32}

2.2.6 Diagnóstico

- **Examen oftalmológico.** El diagnóstico de la RD es básicamente clínico. El examen oftalmológico periódico debe ser realizado por un oftalmólogo, observando el fondo de ojo

mediante biomicroscopía en la lámpara de hendidura y con oftalmoscopia binocular indirecta bajo dilatación pupilar. Este es el método básico e imprescindible en el examen de la retina de todo paciente diabético.

- **Angiofluoresceina.** Este estudio complementario es un excelente auxiliar en el diagnóstico del estado del árbol vascular. Informa sobre zonas de filtración y/o áreas de escasa o nula perfusión que no se pueden apreciar clínicamente, además de detectar defectos tempranos, como los son los microaneurismas. Es útil también para identificar las áreas que deben ser tratadas con láser.

- **Tomografía de coherencia óptica. (OCT)** Es un método complementario que resulta de utilidad en el diagnóstico y seguimiento del edema macular. Si bien el diagnóstico del edema macular diabético es esencialmente clínico (biomicroscópico) esta nueva tecnología permite evidenciar su presencia en casos de duda y medir el espesor retinal en los casos evidentes.

- **Otros.** Se ha demostrado que los niveles de Factor de Crecimiento Neuronal (FCN) presentes en el suero y la lágrima, se correlaciona con la duración de la DM, niveles de HbG, glicemia y nefropatía diabética. Por lo que el FCN puede ser un buen parámetro para evaluar el estado de la RD. Los niveles séricos y en lágrima se correlacionan, por lo que la medición en la lágrima puede ser una buena opción, no invasiva para la medición.³³

2.2.7. Tratamiento

2.2.7.1. Sistémico: Existen varias medidas que se deben tomar en cuenta para prevenir la retinopatía diabética, a parte del control estricto de la glicemia, se recomienda dejar de fumar, controlar la presión arterial y corrección de la dislipidemia.

A parte de estas medidas sistémicas la fotocoagulación láser y la cirugía vitreoretiniana son los principales tratamientos para la RDP; también se puede colocar anti-VEGF intravítreo y esteroides para reducir el EMD.

2.2.7.2. Panfotocoagulación láser: Pocos han sido los avances en el tratamiento de la RDP. La principal opción continúa siendo la panfotocoagulación (PFC) con láser; ésta puede evitar en muchos casos, la progresión de la enfermedad y la necesidad de llegar a una cirugía de alta complejidad como lo es la vitrectomía. Este tratamiento tiene por fin destruir el tejido hipóxico enfermo con un rayo de luz concentrado que produce calor intenso. La retina

fotocoagulada sufre coagulación intravascular, desnaturalización proteica y necrosis tisular, por lo que la pérdida de función del área retinal impactada es definitiva. Se debe considerar la PFC por fuera de las arcadas vasculares temporales ante casos avanzados de retinopatía no proliferativa severa, principalmente cuando existen factores de riesgo sistémico y/o dificultades para efectuar un seguimiento intenso; y realizarla siempre ante toda retinopatía proliferativa.³¹

El tratamiento del edema macular diabético con láser se efectúa cuando dicho edema amenaza la fovea por su proximidad a ésta. Los impactos buscan cerrar los puntos de filtración vascular (fotocoagulación focal) y/o reducir un edema difuso sin puntos de filtración claramente identificables (fotocoagulación en rejilla).³¹

2.2.7.3. Cirugía vitreoretiniana: en la actualidad se ha demostrado que su eficacia esta en relación con la indicación temprana de la misma, indicarlo tardíamente tiene pocas posibilidades de éxito funcional. Datos recientes muestran mejores resultados visuales y anatómicos y menores complicaciones de vitrectomía en comparación con datos publicados anteriormente en el DRVS (Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study). Consiste en un procedimiento quirúrgico que implica remover sangre y/o las tracciones fibrosas que desprenden la retina, y reposicionar a ésta en su lugar.³⁴

Sus indicaciones son: 1) desprendimiento de retina que compromete o amenaza a la mácula; 2) hemorragia vítrea que no se reabsorbe espontáneamente; 3) retinopatía proliferativa que no responde al tratamiento con PFC láser; 4) edema macular que no responde al tratamiento con láser y que presenta signos de tracción víteo-macular.³¹

En algunos casos, en los que el edema no se resuelve, es necesario recurrir a otros procedimientos: la inyección intravítrea de corticoides, o la nueva alternativa con la inyección intravítrea de drogas antiangiogénicas que actúan sobre la permeabilidad capilar.

2.2.7.4. Esteroides: Estudios han demostrado que la agudeza visual mejora y el grosor macular es significativamente reducido en los pacientes quienes se aplica una combinación de laser y triamcinolona, en comparación de los ojos en donde solo se aplico laser. Se ha demostrado que la triamcinolona intravítrea reduce la ruptura de barrera sangre ojo atribuible a la retinopatía diabética.³¹

Se realizó estudio utilizando dexametasona intravítrea a dosis de 700ug, demostrando una mejoría en la agudeza visual de 10 letras en un tiempo de 90 días, en comparación con

pacientes en quienes no se utilizó nada.³⁵ A parte de los beneficios obtenidos, se han evidenciado efectos adversos como catarata, incremento en la presión arterial y glaucoma.³¹

2.2.7.5. Terapia anti VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial):

Son drogas intravítreas que bloquean la acción del principal agente promotor de la proliferación de vasos y permeabilidad. Los niveles vítreos de VEGF y endostatina se correlacionan con la severidad de la retinopatía diabética. Los niveles vítreos de estos factores no se correlacionan con los niveles en plasma. Se ha demostrado que el VEGF y la endostatina se expresan en el vítreo de pacientes con retinopatía diabética y están involucrados en la patogénesis de ésta, por lo que el tratamiento con anti VEGF ha tenido buenos resultados en la terapéutica.³¹

Se ha demostrado que la PFC disminuye los niveles de VEGF por lo que es un tratamiento efectivo, pero los medicamentos anti-VEGF han demostrado tener mejores resultados disminuyendo el EMD y mejorando la visión.³¹

III. OBJETIVOS

3.1 General

3.1.1 Determinar la prevalencia de retinopatía diabética en un grupo de pacientes diabéticos que asistieron a la Unidad Nacional de Oftalmología

3.2 Específicos

3.2.1 Determinar las principales características demográficas y clínicas encontradas en los pacientes con retinopatía diabética en esta población

3.2.2 Correlacionar la presencia y severidad de retinopatía diabética con el tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus

3.2.3 Correlacionar el uso de insulina como tratamiento para la Diabetes Mellitus con la presencia de Retinopatía Diabética

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio prospectivo, observacional de tipo transversal.

El cual consistió en determinar cual es la prevalencia de la Retinopatía Diabética en los pacientes diabéticos que asistieron a consulta oftalmológica, y caracterizarlos. El estudio se realizó en la consulta externa de la Unidad Nacional de Oftalmología durante el mes de Abril 2010.

4.2 Población

Toda persona con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus, ya clasificada, que asistió a la jornada de detección de retinopatía diabética en la consulta externa de la Unidad Nacional de Oftalmología.

4.3 Selección y tamaño de la muestra

Se tomó la totalidad de pacientes diabéticos que asistió a la consulta externa de la Unidad Nacional de Oftalmología durante la jornada de detección de retinopatía diabética y que cumplió con los criterios de inclusión establecidos.

4.4 Unidad de análisis

Toda persona con diagnóstico de Diabetes Mellitus, ya clasificada, que presentó Retinopatía Diabética al momento del examen oftalmológico.

4.5 Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de Inclusión:
 - a. Medios oculares claros para una adecuada evaluación de fondo de ojo de uno o ambos ojos
 - b. Paciente diabético diagnosticado y clasificado
- Criterios de Exclusión:
 - a. Ángulos estrechos, seclusio pupilar o cualquier patología ocular que impidiera la evaluación de fondo de ojo bajo midriasis medicamentosa
 - b. Paciente que no reside en Guatemala

4.6 Variables estudiadas

- a. Prevalencia de punto
- b. Retinopatía Diabética (variable dependiente)
- c. Características Demográficas: sexo, edad y escolaridad
- d. Comorbilidades: hipertensión arterial, glaucoma
- e. Tipo de Diabetes Mellitus
- f. Tiempo de evolución de Diabetes Mellitus
- g. Tratamiento de la Diabetes Mellitus

4.7. Operacionalización de las variables

Variable	Concepto	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Prevalencia de punto	Proporción de la población que padece cierta enfermedad en un momento determinado en el tiempo	Tasa de prevalencia= Número de casos / población de diabéticos incluidos en el estudio x 100	Cuantitativa	Razón	PORCENTAJE Tasa de prevalencia= Número de casos / población x 100
Retinopatía Diabética	Daño a la retina provocado por la diabetes descompensada Leve: Microaneurismas retinianos Moderada: Microaneurismas o hemorragias, exudados algodonosos o venas en rosario retinianos Severa: AMIR en 1 de los cuadrantes + exudados o venas en rosario en ≥ 2 o mas cuadrantes + hemorragias y microaneurismas en los 4 cuadrantes retinianos Proliferativa temprana: Neovascularización, Alto riesgo: hemovítreo, NV del disco	Determinación del grado de retinopatía diabética presentado por el paciente al momento del examen, por medio de oftalmoscopia indirecta.	Cualitativa	Ordinal	Tipo de retinopatía: No proliferativa: Leve, moderada severa Proliferativa: Temprana alto riesgo

Variable	Concepto	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas	Características de género vistas por el entrevistador	Cualitativa	Nominal	Sexo: masculino femenino
Edad	Tiempo de edad desde el nacimiento	Edad en años según lo que el paciente refirió	Cualitativa	Ordinal	Intervalo de edad en años
Escolaridad	Tiempo durante el que una persona asiste a la escuela o a cualquier centro de enseñanza	Nivel de escolaridad según lo que el paciente refirió	Cualitativa	Ordinal	Ninguna, primaria, secundaria, diversificado, universitario
Comorbilidad	Problema de salud de larga duración presentada en una persona con un problema médico ya descrito	Hipertensión Arterial al momento de tomar la presión previo a la entrevista; Excavaciones Sospechosas de glaucoma durante el examen oftalmológico	Cualitativa	Nominal	Comorbilidades: Hipertensión Arterial y Glaucoma
Tipo de Diabetes Mellitus	Clasificación de la diabetes mellitus según su etiología: Tipo I: caracterizada por la destrucción de las células secretoras de insulina en el	Lo que el paciente refería en cuanto al tiempo de inicio de la diabetes: Tipo I: Diagnosticada	Cualitativa	Nominal	Tipo I Tipo II

Variable	Concepto	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
	páncreas llevando a una deficiencia absoluta de los niveles de esta; Tipo II, caracterizados por una resistencia periférica a la acción de la insulina y una deficiencia en la secreción de esta a nivel del páncreas	antes de los 30 años y controlada con insulina. Tipo II: Diagnosticada después de los 30 años y tratada con hipoglicemiantes orales, insulina o dieta.			
Tiempo de evolución	Tiempo que ha transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad	El intervalo de tiempo que el paciente refirió haber transcurrido desde el diagnóstico de diabetes a la fecha	Cualitativa	Ordinal	Intervalo en años: Menos de 5 años De 5 a 10 años De 11 a 20 años De 21 a 30 años Mas de 30 años
Tratamiento	Medida de prevención o curación utilizada para evitar o contrarrestar el inicio o la progresión de una enfermedad	Medida de prevención o curación utilizada por el paciente diabético según refería	Cualitativa	Nominal	Tratamiento utilizado para la DM tipo I o II: Sin tratamiento Dieta Insulina Hipoglicemiantes orales

4.8 Instrumento utilizado para la recolección de información

El instrumento que se utilizó consistió en un cuestionario para recolectar datos generales del paciente: nombre, número de registro, sexo, edad; su grado de escolaridad, grupo étnico; y datos demográficos. Se determinó también el tiempo que tiene de padecer Diabetes Mellitus y que medidas utiliza para controlarla. Luego de realizar el examen oftalmológico, se anotó si el paciente presentaba Retinopatía Diabética, y de ser así, que grado de afección presentaba. (Ver anexo 1, página no. 40)

4.9 Procedimientos para la recolección de información

A todo paciente con diagnóstico de Diabetes Mellitus que asistió a la consulta externa de la Unidad Nacional de Oftalmología durante el 10 de Abril 2010 y que cumplió con los criterios de inclusión establecidos con anterioridad. A todos los pacientes se les realizó glucometria basal usando glucómetro digital (MediSence Optimun, Abbott Laboratories, Bedford, Massachusetts). Se recolectó el consentimiento informado y se les realizó una entrevista, previo a ser examinados, por el investigador. Se les explicó el motivo del estudio y se tomaron los datos generales y número de expediente y datos demográficos a través del instrumento de recolección de información.

Se interrogó acerca del tiempo de evolución del diagnóstico de Diabetes Mellitus y cual es el tratamiento que utiliza para controlarlo. Estos datos se incluyeron según el intervalo de tiempo y clasificación que le correspondía de acuerdo a parámetros ya establecidos.

Posteriormente el paciente pasó a ser examinado en la clínica de consulta externa que le correspondía. Utilizando el equipo oftalmológico de la consulta externa de la Unidad Nacional de Oftalmología se realizó un examen oftalmológico completo. Este consistió en toma de agudeza visual con su mejor corrección con la cartilla de Snellen, examen con lámpara de hendidura del segmento anterior que incluye: conjuntiva, córnea, esclera, iris y cristalino. Toma de presión intraocular con tonómetro de Goldman y evaluación del ángulo de cámara anterior con gonioscopia de Goldman.

Si el paciente no poseía contraindicación alguna se procedió a dilatar la pupila, de lo contrario, el paciente quedaba fuera del estudio. Para provocar midriasis medicamentosa se aplicaron tres gotas con intervalos de 5 minutos de tropicamida al 1% más fenilefrina al 10%.

Luego de la dilatación pupilar el paciente fue examinado con el lente de 90D para evaluar el disco óptico y área macular, luego se evaluó el resto de la retina y su periferia por medio del oftalmoscopio indirecto y de acuerdo a los hallazgos clínicos de las lesiones se clasificó el grado de Retinopatía Diabética que poseía el paciente.

Todo paciente que presentó Retinopatía Diabética, independientemente de su clasificación, fue presentado a la clínica de Retina para corroborar su estadio y determinar el tratamiento y seguimiento que se le ofrecerá a cada paciente. Por último, se completó el instrumento de recolección de datos con los datos obtenidos durante el examen oftalmológico de cada paciente.

4.10 Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación

Durante la elaboración de la investigación, en todo momento se respetó la confidencialidad del paciente y los datos obtenidos de él. Las boletas se identificaron por el número de carne de cada paciente y no por su nombre. Los datos fueron únicamente vistos por el investigador y personas relacionadas directamente con la elaboración de la investigación.

A todo paciente se le invitó a participar en el estudio, se le explicó en que consistiría su participación y se leyó conjuntamente un consentimiento informado el cual debía ser comprendido y firmado como muestra de aceptación a participar. Cualquier cambio en el protocolo de investigación que afectara la participación del paciente sería notificado de inmediato y se crearía un nuevo consentimiento informado que incluya los cambios realizados. (Anexo 2, página no. 42)

4.11 Procedimientos de análisis de la información

En las variables cuantitativas se calcularon frecuencias y porcentajes.

Se calculó la prevalencia de Retinopatía Diabética con la siguiente fórmula:

Porcentaje de Retinopatía Diabética = $\frac{\text{Casos de Retinopatía Diabética}}{\text{Población en riesgo}} \times 100$

Población en riesgo

(diabéticos incluidos en el estudio)

Y para el análisis bivariado se utilizó la tabla de 2x2 para determinar el estimador de la razón de prevalencia (RP), con su respectivo intervalo de confianza y como medida de significancia estadística el χ^2 y su valor de probabilidad.

V. RESULTADOS

Se incluyeron 262 pacientes diabéticos que asistieron como primera consulta a la Unidad Nacional de Oftalmología. La edad promedio fue de 56 años. Ciento sesenta pacientes eran mujeres (64.89%) y 92 eran hombres (35.11%). Dieciocho pacientes (6.87%) no asistieron a la escuela, la mayoría de los pacientes (48.85%) cursaron la primaria y solamente 42 pacientes (16.03%) alcanzaron estudios universitarios. El 95.42% de los evaluados tenía diabetes tipo 2.. (Ver tabla no. 1).

Un total de 80 pacientes cursaba con retinopatía diabética de algún tipo, presentando así una prevalencia de 30.53%. De las personas en quienes se encontró retinopatía, se hallaron signos de RDNP en un 72% y el resto (28%) presentaban RDP. Los pacientes quienes tenían RDNP, estaban distribuidos entre leve con 42%, moderada con 20% y severa con 10%. (Ver tabla no. 2)

A todos los pacientes se les realizó glucometría. El nivel promedio de glicemia de los pacientes sin retinopatía fue de diabéticos tipo 2 fue de 176 mg/dl (rango: 44-400) y para los pacientes con retinopatía fue de 196 mg/dl (rango: 130 – 400). De estos pacientes, quienes presentaron RNP severa y RDP en general tuvieron glicemias mas altas en comparación a quienes presentaban RDNP leve y moderada (242 mg/dl vs 150 mg/dl respectivamente).

De los pacientes sin retinopatía el 69% se controla con hipoglicemiantes orales y el 21% se controla con insulina; mientras que los pacientes con algún grado de retinopatía el 67% se controla con hipoglicemiantes orales y el 30% lo hace con insulina. El análisis bivariado para el uso de insulina como factor de riesgo no fue estadísticamente significativo; presentando una razón de prevalencia de 1.44 con un intervalo de confianza de 0.93 a 2.23 y χ^2 de 2.079. (Ver tabla no. 3)

El tiempo de evolución de Diabetes Mellitus, en la mayoría de pacientes que no padecían retinopatía fue de menos de 5 años representando éstos el 61% de los pacientes. Los pacientes que presentaron retinopatía diabética, en su mayoría (38%) tenían un tiempo de evolución de 11 a 20 años, seguido de los pacientes con una evolución de 5 a 10 años con un 28%. (Tabla no 1). Se encontró que la prevalencia de retinopatía era de 27% en personas con menos de 10 años de evolución y de 50% en personas con más de 10 años de evolución. El análisis bivariado dio como resultado una razón de prevalencia (RP) de 2.28

con un intervalo de confianza (IC) de 1.62 a 3.19 y χ^2 de 20.75; resultados que son estadísticamente significativos. Se evidenció que la presencia y la severidad de la RD esta asociada a la duración de la diabetes (Ver tabla no. 1 y tabla no. 4).

Se evaluó la presencia de enfermedades concomitantes, encontrándose que el 53% de los pacientes diabéticos tenían Hipertensión Arterial, de estos, el 33% presentaba algún tipo de retinopatía. El catorce por ciento de los pacientes presentaron glaucoma. De los pacientes con retinopatía, se evidencio que el 58% tenían HTA y un 18% tenía glaucoma. (Ver tabla no. 1)

Tabla no. 1

Caracterización de la Retinopatía Diabética en la UNO

Total de pacientes con RD	(80)		Sin RD (182)	
<i>Hombres</i>	32	40%	60	33%
<i>Mujeres</i>	48	60%	122	67%
Rango de edad (años)				
<i>0-20</i>	0	0	0	0
<i>21-30</i>	2	2.5%	6	3%
<i>31-40</i>	8	10%	10	6%
<i>41-50</i>	10	12.5%	52	29%
<i>51-60</i>	30	37.5%	60	33%
<i>61-70</i>	12	15%	30	16%
<i>> 71</i>	18	22.5%	24	13%
Escolaridad				
<i>Ninguna</i>	8	10%	10	6%
<i>Primaria</i>	40	50%	88	48%
<i>Secundaria</i>	10	12.5%	16	9%
<i>Diversificado</i>	8	10%	40	22%
<i>Universitario</i>	14	17.5%	28	15%
Tiempo de Evolución				
<i>< 5 años</i>	16	20%	102	56%
<i>5-10 años</i>	22	27.50%	38	21%
<i>11-20 años</i>	30	37.50%	36	20%
<i>20-30 años</i>	10	12.50%	4	2%
<i>> 30 años</i>	2	2.50%	2	1%
Tipo de DM				
<i>Tipo II</i>	76	95%	174	96%
Tratamiento para DM				
<i>Insulina</i>	24	30%	38	21%
<i>Oral</i>	54	67.50%	126	69%
Enfermedades Asociadas				
<i>HTA</i>	46	57.50%	94	52%
<i>GMA</i>	14	17.50%	22	12%
Glucometría (media, mg/dl)	196		176	
<i>RDNP leve y moderada</i>	150			
<i>RDNP severa y RDP</i>	242			

Tabla no. 2

	Prevalencia
No prolif. Leve	42%
No prolif. Moderada	20%
No prolif. Severa	10%
Proliferativa	10%
Proliferativa alto riesgo	18%

Tabla No. 3

Riesgo de prevalencia para el uso de insulina

		Retinopatía Diabética		
		(+)	(-)	
Insulina Hipoglicemiante oral		24	38	62
		56	144	200
		80	182	262

$$\begin{array}{l} \text{Riesgo de} \\ \text{Prevalencia} \\ \text{(RP)} \end{array} = \frac{24/62}{56/200} = \frac{0.38}{0.28} = 1.44$$

Estimadores	
RP	1.44
Intervalo de Confianza (IC)	0.93 – 2.23
X ²	2.079

Tabla no. 4

Riesgo de prevalencia del tiempo de evolución de padecer DM

	Retinopatía Diabética		
	(+)	(-)	
> 10 años	42	42	84
< 10 años	38	140	178
	80	182	262

$$\begin{array}{l} \text{Riesgo de} \\ \text{Prevalencia} \\ \text{(RP)} \end{array} = \frac{42/84}{38/178} = \frac{0.5}{0.21} = 2.28$$

Estimadores	
RP	2.28
Intervalo de Confianza (IC)	1.62 – 3.19
X²	20.75

VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS

La retinopatía diabética es una microangiopatía que resulta de alteraciones en los niveles de glicemia. La hiperglucemia causa acumulación de sorbitol y productos finales de la glucosilación, incremento del stress oxidativo y la producción de factores angiogénicos en la retina y en la microvasculatura retinal; estos eventos conllevan a una disfunción endotelial y al desarrollo de la retinopatía.¹⁵ El conocimiento acerca de la epidemiología de la retinopatía diabética en las diferentes poblaciones de Latinoamérica es limitada debido a la carencia de estudios. Este estudio proveyó datos sobre la prevalencia en una población guatemalteca y los factores de riesgo asociados.

Los resultados están muy relacionados con datos presentados en la literatura a nivel mundial, donde según datos publicados por Yau y colaboradores, basado en 22,896 individuos de 35 estudios diferentes, realizados en Estados Unidos, Australia, Europa y Asia, la prevalecía era de 35%. La prevalencia en este estudio fue de RD de 31.53%, se mantuvo aún más baja que la reportada en estudios en poblaciones latinas; un estudio realizado en una población mexicana en Estados Unidos obtuvo una prevalencia total de 48%,¹⁶ Santos y colaboradores reportaron 47 % de prevalencia en Porto Alegre – Brasil en diabéticos tipo 2,¹⁷ y Varma y colaboradores reportaron 46 % de prevalencia en diabéticos latinoamericanos de la ciudad de Los Ángeles – EE.UU.¹⁸ Estos contrastes pueden ser debidos a diferencias en las características de las poblaciones estudiadas, como podría ser el acceso y nivel de servicios médicos, diferente susceptibilidad a factores de riesgo o predisposición genética a daño microvascular.

Se ha establecido que aproximadamente un tercio de toda la población con DM padece RD y un tercio de ésta presenta RDP o EMD. Resultado similar al nuestro donde se encontró una prevalencia de 30.53% y de estos un 28% presentaba RDP.

El tiempo de evolución de la DM es el factor de asociación más importante para RD y esta directamente relacionada con la severidad. En general, la prevalencia de cualquier retinopatía es de 21% en pacientes con menos de 10 años de evolución de DM y asciende a 76% a los 20 años de evolución.⁴ En este estudio se encontró que la prevalencia de retinopatía era de 27% en personas con menos de 10 años de evolución y de 50% en

personas con más de 10 años de evolución; demostrando así, que los pacientes con un periodo de evolución mayor a 10 años tienen de 2 a 3 veces mayor riesgo de desarrollar RD.

La importancia de la DM tipo II, en la presencia de la RD puede ser asociada a los períodos hiperglicémicos previos al diagnóstico de la DM como lo reporta Klein y colaboradores, además de factores ambientales y genéticos.⁵ En este estudio no se consideró el tipo de DM como factor de riesgo ya que el 95% de la población tenía DM II, convirtiéndose así en una variable plana, no sujeta a análisis estadístico.

Datos del UKPDS han mostrado que un mejor control glicémico resulta en una disminución de la incidencia y progresión de la RD²⁴. En este estudio se evidenció que la mayoría de pacientes se controlaba con hipoglicemiantes orales, pero se encontró un incremento en el uso de insulina en pacientes con algún grado de retinopatía, al igual que otros estudios.⁶ (21% de pacientes sin RD utiliza insulina contra 30% de pacientes con RD que utilizan insulina). Sin embargo, el análisis bivariado no demostró relación entre el uso de insulina y la aparición de RD. Por lo que no se puede concluir que el tratamiento en si sea la causa de la retinopatía, ya que en diabéticos tipo 1 el tratamiento intensivo con insulina, retrasa el desarrollo de la RD a largo plazo, pero si el paciente presenta previamente pobre control metabólico, puede presentar un empeoramiento transitorio de la RD al recibir un tratamiento intensivo con insulina. Este empeoramiento se correlaciona con cambios drásticos en la reducción de la HbA_{1c}. Pero se ha demostrado que a pesar del riesgo de empeoramiento temprano, los beneficios a largo plazo lo superan.²¹

La HTA también se ha considerado como uno de los factores de riesgo para el desarrollo de RD. Estudios han demostrado que cada incremento de 10 mmHg en la presión arterial sistólica incrementa el riesgo de RD en 10% y el riesgo de desarrollar RDP o EMD en 15%.⁵ En el UKPDS, los pacientes hipertensos con un control estricto de la presión tenían una reducción de 37% en el desarrollo de RD y de 34% en la reducción de la progresión.²⁴ Estudios mas recientes como el META-EYE (Meta-Analysis for Eye Disease) demostró que la prevalencia de retinopatía diabética en pacientes sin HTA era de 5.5% mientras que en pacientes con HTA era de 10.6%.⁴ En nuestro estudio se evidencio que mas de la mitad de los pacientes presentaban HTA, y de estos casi un tercio presentaba algún grado de RD; sin embargo no se encontró relación estadísticamente significativa entre la HTA y el desarrollo de RD.

La medición de los factores en un estudio de diseño transversal, es una limitante de este estudio ya que considera solo el tipo y la magnitud de la asociación en el momento de la evaluación, sin considerar la evolución y relación de estos factores a través del tiempo; otras limitantes son la muestra por conveniencia y la no inclusión de otros factores asociados como la HbA1c, el índice de masa corporal y el perfil lipídico, identificados como factores de riesgo de RD en otros estudios.¹⁸ Se considera que posteriormente se debería realizar estudios de diseño longitudinal que incluya una muestra poblacional mayor y que incluya los factores de riesgo que se mencionaron previamente.

En resumen, este estudio mostró que aproximadamente el 31% de los pacientes diabéticos evaluados presentaron RD; y de estos el 9% presentó RDP. Entre los diferentes factores de riesgo asociados a la RD, solamente el tiempo de evolución demostró estar directamente relacionado con el apareamiento de esta, incrementando el riesgo 2.28 veces después de 10 años de padecer Diabetes Mellitus.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La prevalencia de Retinopatía Diabética fue de 31.53%, siendo en su mayoría de tipo no proliferativa. Se evidenció que un tercio de la población con Diabetes Mellitus padece Retinopatía Diabética y un tercio de ésta presenta Retinopatía Diabética Proliferativa.
- 6.1.2 Dos tercios de la población con Retinopatía Diabética eran mujeres, la edad promedio fue de 56 años y la mitad de estos pacientes habían cursado solamente hasta la primaria.
- 6.1.3 La presencia y severidad de la Retinopatía Diabética estuvo fuertemente asociada al tiempo de evolución de la diabetes. Se encontró que los pacientes con más de 10 años de padecer Diabetes Mellitus tienen de 2 a 3 veces más riesgo de desarrollar Retinopatía Diabética.
- 6.1.4 No se encontró relación estadísticamente significativa entre el uso de insulina y la aparición de retinopatía.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Debido al incremento en el número de pacientes diabéticos en todo el mundo y que de ellos el 30% desarrollara RD, se requieren estrategias de promoción y prevención para el paciente diabético.
- 6.2.2 Se recomienda referir al paciente a consulta oftalmológica al momento del diagnóstico de diabetes mellitus y promocionar el chequeo anual, en especial a pacientes con mas de 10 años de ser diabéticos.
- 6.2.3 Se recomienda realizar jornadas oftalmológicas en diferentes puntos del país para promover la detección temprana de retinopatía diabética y así disminuir potencialmente la morbilidad asociada a ésta.
- 6.2.4 Se considera necesario posteriormente realizar estudios de diseño longitudinal que incluya los factores de riesgo estudiados y además incluya otros como la HbA1c, el índice de masa corporal y el perfil lipídico.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wild, S., et al. "Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030". *Diabetes Care* 27:1047–1053, 2004
2. Fernández M. "Biología molecular de la diabetes mellitus". *Rev Endoc Nutr* 1996; 4(3):55-62
3. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. "Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review". *Eye*. 2004;18:963-983.
4. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and mayor risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35: 556-64
5. Klein R, Klein BE, Moss SE. "The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years". *Arch Ophthalmol*. 1984; 102:520-526.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Design and Baseline Patient Characteristics." ETDRS Report Number 7. *Ophthalmology* 1991; 98:741 – 756
7. International Diabetes Federation: *Diabetes Atlas* 2003. Brussels, International Diabetes Federation, 2003.
8. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. "Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus". *Diab Care* 1997; 20: 1183-1197
9. Wilson H, Draunwald J, Isselbacher A, Petersdorf G, Martín A, Fauci M, Root S. Harrison: *Principios de Medicina Interna*. 16ª Ed. Chile: Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 2006: Vol. 2: 2379-2380.
10. Rich SS. Mapping genes in diabetes: genetic epidemiological perspective. *Diabetes* 1990; 39: 1315-19.
11. Virtanen S, Läärä E, Hyppönen E, Reijonen H. Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes. A nested case-control study of siblings of children with diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 912-917.

12. Van Tilburg J, Van Haeften, Timon W, Pearson P, Wijmenga C. Defining the genetic contribution of type 2. *J Med Gen* 2001;38(9): 569- 578.
13. Wagman A. Current therapies and emerging targets for the treatment of diabetes. *Curr Pharm Des* 2001; 7(6): 417-50.
14. Resnikoff, S; Pascolini, D., Global data in visual impairment in the year 2002. *World Health Org.* (2004) 82, 844-851
15. Cheung N., Mitchell P., Wong TY. Diabetic Retinopathy. *Lancet.* 2010;10 (376):124-36
16. West SK, Klein R, Rodriguez J, et al.; Proyecto VER. Diabetes and diabetic retinopathy in a Mexican-American population: Proyecto VER. *Diabetes Care* 2001;24;1204-1209.
17. Santos KG, Tschiedel B, Schneider JR. Prevalence of retinopathy in Caucasian type 2 diabetic patients from the south of Brazil and relationships with clinical and metabolic factors. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38:221-225.
18. Varma R, Torres M, Peña F, et al.; Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology.* 2004 Jul;111(7):1298-306.
19. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 98, 766-785
20. Joussen A.M., Smyth N., and Niessen, C. pathophysiology of diabetic macular edema. 2007. *Dev. Ophthalmol.* 39, 1-12
21. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986
22. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358:2560-72
23. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358:2545-59
24. Mohamed Q, Gilies MC, Wong TW. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA.* 2007; 298:902-16
25. Sjolie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type two diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1385-93.

26. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type I diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 361:40-51
27. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370:1687-97
28. Cheung N, Wong TY. Fenofibrate in diabetic retinopathy. *Lancet* 2008; 371:721-2
29. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2011; 30:343-58
30. El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J. Exp. Med.* 2008. 205:2409-2417
31. Allan W, Louis N, Medina J, et al. Advances in our understanding of diabetic retinopathy. 2013. *Clinical Science*; 25:1-17
32. Barbaner AJ, Leith E, Khins SA, et al. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. 1998. *J. Clin. Invest.* 102: 783-791
33. SOO P., Cabil K. Serum and Tear Levels of Nerve Growth Factor in Diabetic Retinopathy Patients. *Am J Ophthalmol* 2008;145:432– 437.
34. Arrigg, P. G. and Cavallenrano, J. The role of vitrectomy for diabetic retinopathy. *J. Am. Optom. Assoc.* 1998. 69:733-740.

VIII. ANEXOS

Anexo 1

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Prevalencia de Retinopatía Diabética en Pacientes que asisten a la Consulta Externa de Oftalmología”

- **Estudio Transversal a realizarse en la Unidad Nacional de Oftalmología durante el periodo de Enero a Octubre del 2010 –**

Fecha.

1. Número de Registro

2. Edad

3.Sexo:

a. Masculino

b.Femenino

6. Grado de
escolaridad

a. No estudio b. Primaria

c. Secundaria

d. Diversificado

e. Universitari

7. Tiempo de Evolución del Diagnóstico de Diabetes

- a. Sin diagnóstico previo
- b. Menos de 5 años
- c. 5 - 10 años
- d. 11 - 20 años
- e. 20 - 30 años
- f. Mas de 30 años

10. GRADO DE RETINOPATIA DIABETICA

A. NO RETINOPATÍA

B. RETINOPATIA DIABETICA NO PROLIFERATIVA

- a. Leve
- b. Moderada
- c. Severa
- d. Muy severa

C. RETINOPATIA DIABÉTICA PROLIFERATIVA

- a. Temprana
- b. Alto Riesgo

8. Tipo de Diabetes Mellitus

- a. Tipo I
- b. Tipo II

9. Tratamiento

- a. Sin tratamiento
- b. Dieta
- c. Insulina
- d. Hipoglicemiantes orales

11. Agudeza Visual

ojo derecho ojo izquierdo

**12.ENFERMEDDES
ASOCIADAS**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se le ha pedido que participe en el estudio de investigación: **“Caracterización de Retinopatía Diabética en pacientes Diabéticos en la Unidad Nacional de Oftalmología”** que se realiza en la Unidad Nacional de Oftalmología por la **Dra. María Virginia Loza Zenteno** durante el periodo de Abril 2011. Antes de decidir participar, lea cuidadosamente el presente documento, tome el tiempo necesario para hacer las preguntas que desee, especialmente cuando no comprenda alguna parte. Su participación es completamente voluntaria. No firme este documento hasta que todas sus dudas hayan sido aclaradas y esté seguro de haber comprendido en lo que consiste su participación. Al decidir participar, debe firmarlo y recibir una copia del mismo completamente firmada.

Usted padece de Diabetes Mellitus, una enfermedad sistémica (de todo el cuerpo) que se caracteriza por tener el azúcar alta en la sangre. Las personas con esta enfermedad tienen una alta probabilidad de desarrollar una enfermedad en la retina (la parte del ojo con la cual podemos ver), con lo cual puede presentar problemas para ver de lejos y cerca. Esta enfermedad de la retina es llamada Retinopatía Diabética.

El estudio pretende identificar a todos los pacientes con Diabetes Mellitus que presentan Retinopatía Diabética (la enfermedad de la retina provocada por el azúcar alta). El estudio a realizarse es un estudio analítico de tipo transversal el cual consistirá en determinar cual es la prevalencia de Retinopatía Diabética en los pacientes diabéticos que asisten a consulta oftalmológica. El estudio tendrá una duración de 10 meses comprendidos entre Enero y Octubre del 2010. Se incluirán a todos los pacientes diabéticos que asistan a la consulta externa de la Unidad Nacional de Oftalmología durante este periodo de tiempo.

Se le entregará un cuestionario, el cual deberá leer y responder cuidadosamente. Éste pretende recolectar datos generales del paciente: número de registro, sexo, edad; su condición social: grado de escolaridad, grupo étnico; y datos demográficos que lo caracterizan como lugar de origen y si vive en área urbana o rural. Se determinará también el tiempo que tiene de padecer Diabetes Mellitus y que medidas utiliza para controlarla. Luego de realizar el examen oftalmológico, se anotará la agudeza visual y si el paciente presenta Retinopatía Diabética, y de ser así, que grado de afección presenta.

Usted no podrá participar en el estudio si: presenta cualquier enfermedad del ojo que nos impida poder dilatarle las pupilas para poder ver su retina; o si tiene cataratas maduras (nube en el ojo), hemovítreo bilateral (sangrado dentro del ojo), desprendimiento de retina total bilateral o cualquier enfermedad del ojo que no nos permita ver su retina.

Al decidir participar en el estudio usted no recibirá ningún beneficio a cambio. Usted puede negarse a participar en cualquier momento y no recibirá penalización (castigo) alguna por negarse a participar.

Durante la elaboración de la investigación en todo momento se respetará su confidencialidad. Las boletas se nombrarán su número de carne y no por su nombre. Los datos serán únicamente vistos por el investigador y las personas relacionadas directamente con la elaboración de la investigación.

Declaro que he leído el presente formulario de consentimiento. Todas mis dudas y preguntas han sido resueltas satisfactoriamente. Doy voluntariamente mi consentimiento para participar en este estudio de investigación. Comprendo que puedo retirarme en cualquier momento, si así lo deseo, a pesar de haber firmado este documento y que recibiré inmediatamente una copia del mismo completamente firmado.

Nombre del paciente: _____

Identificación : _____

Firma: _____ Fecha: _____

Testigo (cuando fuere necesario):

Nombre: _____

Identificación: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Relación con el paciente: _____

Persona que obtiene el consentimiento

Nombre: _____

Identificación: _____

Firma: _____ Fecha: _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "Caracterización de la Retinopatía Diabética en pacientes diabéticos en la Unidad Nacional de Oftalmología" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.