



Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Correlación entre el grado de Retinopatía Diabética y biomarcadores en los pacientes diabéticos que asisten por primera vez al Instituto Mexicano de Oftalmología (I.A.P.).

TESIS

**Que para optar por el grado de
Oftalmólogo en Especialidad en Oftalmología**

Presenta

Dr. Carlos Moisés Vásquez López

Asesor

Dra. Renata del Carmen García Franco.

Querétaro, Qro.

Agosto 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por las bendiciones que me ha otorgado.

A MIS PADRES

Por su amor, sus consejos y su apoyo incondicional.

A MIS PROFESORES

Por instruirme, aconsejarme, compartir su conocimiento y motivarme.

Índice

Capítulo I. Título	3
Capítulo II. Marco Teórico	4
a)Definición del problema	4
b)Antecedentes	4
c)Justificación	12
d)Objetivo general	12
e)Objetivo específicos	12
Capítulo III. Diseño	13
a)Tipo de estudio	13
b)Definición del Universo	13
c) Definición de las unidades de observación	13
d) Criterios de inclusión	13
e) Criterios de exclusión	13
f) Criterios de eliminación	14
Capítulo IV. Material y Métodos	15
Capitulo V. Definición de Variables y Unidades de medida	17
Capítulo VI. Resultados	20
Capítulo VII. Discusión	30
Capítulo VIII Conclusión	34
Capitulo IX Bibliografía	35
Capitulo X. Anexos	40

Capítulo I. Título

Correlación entre el grado de Retinopatía Diabética y biomarcadores en los pacientes diabéticos que asisten por primera vez al Instituto Mexicano de Oftalmología (I.A.P.).

Capítulo II. Marco Teórico

A. Definición del problema:

Correlacionar el grado de retinopatía diabética en que se encuentran los pacientes diabéticos que asisten por primera vez y los niveles de biomarcadores que presentan.

B. Antecedentes

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de trastornos metabólicos con origen común la hiperglucemia. La DM tipo 1 se caracteriza por destrucción de células beta pancreáticas, déficit absoluto de insulina y tendencia a desarrollar cetosis. La DM tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos con grados variables de resistencia a la insulina, trastorno de secreción insulínica y dificultad para la utilización de glucosa. (1) Su diagnóstico se basa en los criterios de la ADA del 2010. (1)

La OMS, indica que 171 millones de personas padecían diabetes el año 2000 aumentarán a 366 millones el año 2030, un 86% de aumento. En Latinoamérica, aumentarán de 13.3 millones a 33 millones para el año 2030, incremento de 148%. En México fue la primera causa de muerte en la población total en 2002, con 12,8% de las defunciones, primera causa en el sexo femenino, con 15,7% y segunda en el masculino, con 10,5%. Las tasas de mortalidad por diabetes más elevadas en las Américas alrededor de 2002 se presentaron en México y en el Caribe no Latino 60 y 75 por 100.000, respectivamente. (2)

Las principales complicaciones oftalmológicas de la diabetes mellitus son retinopatía diabética, catarata y edema macular diabético. Entre otras complicaciones comunes se encuentran las renales: proteinuria, nefropatía terminal, acidosis tubular renal tipo IV. (3, 4)

La retinopatía diabética es una microangiopatía a nivel retinal, asociada a hiperglucemia crónica, que aparece como complicación de la diabetes mellitus tipo I o 2, (5) es la causa más frecuente de casos nuevos de ceguera entre los 20 y los

74 años. (6) En México la encuesta nacional de enfermedades crónicas reporto una prevalencia de 6.7%, en el grupo de 20 a 29 años, 9.6% de 30 a 39 años y de 40 a 49 años aumenta a 13.8% siendo de 17.9% para mayores de 50 años. (7)

En etapas tempranas se caracteriza por alteración de la permeabilidad de la microcirculación, aparición de microaneurismas, hemorragias superficiales, exudados duros y edema tisular a nivel de la mácula, desarrollándose posteriormente oclusión capilar, engrosamiento de la membrana basal del endotelio, aparición de exudados algodonosos, dilataciones venosas en rosario, anomalías microvasculares intraretinales (AMIR) y neovascularización. (8)

De aquellos sujetos diabéticos, el 27% con la enfermedad por 5-10 años y 71-90% que han tenido diabetes más de 10 años tienen algún grado de retinopatía. (9) Después de 20-30 años la incidencia aumenta a 95% y de 30 a 50% tienen retinopatía diabética proliferativa. (10) Estudios de seguimiento y progresión a 12 años en pacientes diabéticos en México, se encontró incidencia de 71%, de retinopatía diabética, progresión en 74 % y siendo a forma proliferativa un 32 %, observándose un aceleramiento de la progresión en nuestra población a estadios más severos comparado con los reportes del WESDR el cual reporta a 10 años, 67, 53 y 10 % respectivamente. (11)

Estudios retrospectivos a 30 años, reportan prevalencia en México en 71%, de los cuales 37% con la variedad no proliferativa y 63% la proliferativa, prevalencia de edema macular en ambas variedades en 16%, siendo mayor en los que tenían diabetes de 15 años o más de duración. (12) Otros estudios retrospectivos de nuestro país reportan también que 68.47% de los pacientes se encuentran entre retinopatía diabética no proliferativa severa y retinopatía diabética proliferativa, al momento del diagnóstico oftalmológico, esto podría deberse a que los pacientes en nuestro país tienen menor información al respecto, lo cual determina que acudan a consultar al oftalmólogo cuando presentan estadios avanzados de la enfermedad. (13)

Biomarcadores

Los biomarcadores se definen convencionalmente como moléculas biológicas que representan estados de salud y enfermedad. Generalmente se miden en los fluidos corporales fácilmente disponibles (sangre y orina), se utilizan para vigilar a enfermedad clínica, sub-clínica y la respuesta a los tratamientos. Permiten aplicar medidas preventivas que deben en la fase subclínica y supervisar las respuestas a las medidas preventivas o terapéuticas aplicadas. Facilitan los estudios de mecanismos de la enfermedad, y permiten la evaluación de nuevas medidas preventivas y terapéuticas, proporcionando puntos finales sustitutos para la intervención estudios. (18)

Estudios epidemiológicos como WESDR, DCCT y UKPDS han demostrado la existencia de factores de riesgo asociados con la aparición y progresión de retinopatía diabética, entre estos la duración de la diabetes, niveles elevados de glucosa sérica, hemoglobina glucosilada, proteinuria, presión diastólica alta, sexo masculino, niveles elevados de lípidos en suero. (6, 19-22) De los cuales tenemos como biomarcadores la hemoglobina glucosilada y glucosa sérica.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo y progresión de retinopatía diabética son:

1. Duración de la enfermedad, desde el momento del diagnóstico de la diabetes, hasta el momento de la evaluación es el principal elemento predictor de la aparición, desarrollo y progresión. (6, 23)

2. Control glicémico. Un óptimo control glicémico definido como el mantenimiento de niveles de HbA1c bajo 6.5%, es el factor que más influye en el desarrollo y progresión de RD. Cifras elevadas de Hba1c se relacionan con la presencia de RD, principalmente de tipo proliferativa. (24) El estudio UKPDS demostró que el control intensivo de glucemia reduce el riesgo del desarrollo y progresión de complicaciones

microangiopáticas en diabéticos tipo 2. (22) El estudio DCCT demostró que el control intensivo de la glicemia reduce el riesgo de desarrollar Retinopatía Diabética en un 76%, y retarda su progresión en un 54%. (25)

3. Control de la presión arterial. La hipertensión arterial y el control deficiente de la misma favorecen el desarrollo y progresión de la RD. Una presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mm Hg tienen 3 veces más riesgo de desarrollar RD que aquellos con presión sistólica menor o igual 125 mmHg (26)

4. El control de lípidos en sangre. La hiperlipidemia es un factor de desarrollo y progresión de la RD y de la aparición de exudados duros, estudios muestran una relación entre la aparición de exudados duros con cifras elevadas de colesterol LDL y lipoproteína A, en el estudio de EURODIAB se evidenció una relación entre la aparición de RD y los niveles elevados de triglicéridos. (27, 28, 29)

5. Embarazo. El embarazo acelera la progresión de la RD, los principales factores de riesgo de progresión de RD son la presencia de diabetes de al menos 15 años de evolución, un deficiente control glicémico y la presencia de HAS. (30, 31)

En nuestra institución fue realizado un estudio donde se determinaron las condiciones sistémicas y oftalmológicas que presentan los pacientes con diabetes al ingreso, registrándose: niveles de glucosa, HbA1c, microalbuminuria, perfil de lípidos y tensión arterial sistémica, reportando que 60.2%, presenta fases avanzadas de retinopatía proliferativa o fotocoagulada activa, HbA1c promedio 8.8%, dislipidemia aterogéica en 84% hipertensión descontrolada en 75% y microalbuminuria en 35%; sin embargo este estudio toma todos los pacientes con y sin tratamiento y no muestra el grado de asociación entre cada factor estudiado con el estadio de retinopatía diabética encontrado. (32)

La nefropatía diabética es una condición que puede conducir a enfermedad renal crónica (ERC) que en fases avanzadas requiera diálisis y eventualmente trasplante es primordial su diagnóstico y evaluación tempranas. La incidencia de nefropatía

diabética es aproximadamente 15% a 20% en DM1 y DM2. (4) El daño renal se diagnostica habitualmente mediante marcadores en vez de una biopsia renal por lo que el diagnóstico de ERC, puede establecerse por un filtrado glomerular disminuido mediante la creatinina sérica o por marcadores de daño renal como la microalbuminuria. El principal marcador de daño renal es una excreción urinaria de albúmina o proteínas elevada.

Las guías K/DOQI proponen estimar el grado de función renal mediante fórmulas como la ecuación modificada del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) o la fórmula de Cockcroft-Gault. (33) Dado que la enfermedad renal se considera un factor predictivo del desarrollo y progresión de enfermedad arterial coronaria y vascular periférica, (34) y en estudio de cohorte multicéntrico se reportó que a peor estadio de retinopatía diabética según la clasificación el ETDRS se relaciona con menor tasa de filtrado glomerular y mayor daño a la función renal, (35) es pertinente valorar la función renal de los pacientes con marcadores como la creatinina sérica y urea, los cuales no han sido cuantificados en ningún estudio en México con relación al estadio de retinopatía diabética.

Clasificación

Se han propuesto numerosas clasificaciones (9, 36) para reflejar la evolución natural de la retinopatía diabética según la gravedad de las diversas lesiones observadas en el fondo de ojo. En la actualidad la más completa es la versión final de gravedad del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Presenta trece niveles de gravedad creciente, motivo por el cual se han generado modificaciones para su simplificación.

Clasificación del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	
Sin Retinopatía diabética.	
Retinopatía diabética no proliferativa	
Leve:	Microaneurismas, hemorragias retinianas leves, exudados duros, exudados blandos.
Moderada:	Lesiones más avanzadas que en la leve pero menos que en la regla 4-2-1.
Grave:	Uno cualquiera de la regla 4-2-1 Microaneurismas graves en 4 cuadrantes. Arrosamientos venosos en al menos 2 cuadrantes. AMIR (Anomalías microvasculares intrarretinianas) en al menos 1 cuadrante.
Muy grave:	Dos cualquiera de la regla 4-2-1.
Retinopatía diabética proliferativa	
Sin características de alto riesgo:	NVE (neovascularización extrapapilar) de cualquier extensión sin Hemorragia vítrea o pre retiniana.
	NVD (Neovascularización del disco) de extensión inferior a la cuarta parte del área de disco.
Con características de alto riesgo:	NVD de extensión igual o mayor a la cuarta parte del área papilar.
	HP/HV CON NVD de cualquier extensión o con NVE igual o superior a media área de disco.
Avanzada:	Hemorragias de vítreo muy extensas (no permiten valorar neovasos)
	Desprendimiento de retina macular traccional.
	Glaucoma neovascular.
	Ptisis bulbi

Escala Internacional de Severidad Clínica de Retinopatía Diabética	
Niveles de Severidad de Enfermedad Propuestos	Hallazgos Observables con Oftalmoscopia Dilatada
No retinopatía aparente	No anormalidades
Retinopatía Diabética no proliferativa leve	Microaneurismas únicamente
Retinopatía Diabética no proliferativa moderada	Más que microaneurismas pero menos que RDNP severa
Retinopatía Diabética no proliferativa severa	Cualquiera de los siguientes: Más de 20 hemorragias intraretinales en cada uno de los 4 cuadrantes Rosario venosos definido en 2 o más cuadrantes AMIR prominente en uno o más cuadrantes Y <u>no</u> signos de retinopatía proliferativa
Retinopatía Diabética proliferativa	Uno o ambos de los siguientes: Neovascularización Hemorragia preretinal o intravítrea

AMIR = anormalidades microvasculares intrarretinales; RDNP = Retinopatía Diabética No Proliferativa

* Los exudados duros son un signo de edema macular actual o previo. El edema macular diabético es definido como un engrosamiento retinal; esto requiere una evaluación tridimensional que es mejor realizada con un examen dilatado utilizando biomicroscopía con lámpara de hendidura y/o fotografía del fondo de ojo. (36)

Para la realización del diagnóstico, se cuenta con varias opciones:

1. Oftalmoscopia con pupila dilatada: Es el “gold estándar”, con mayor especificidad y sensibilidad, contra el cual se comparan los otros sistemas de tamizaje.
2. Fotografía del fondo de ojo: El estándar en este sentido es la fotografía estereoscópica de 7 campos clásicos, de 30° descritos en la clasificación de Airlie House (37).
3. Angiografía retinal con fluoresceína (AGF). Las principales indicaciones son la presencia de EMCS, evaluar pérdida visual inexplicada, diferenciar neovasos de AMIR y en casos de RDNP con más de 10 años de evolución para detectar áreas extensas de cierre capilar ya que se asocian con un peor pronóstico. (5)

Prevención

La prevención primaria es evitar la retinopatía en un paciente con diabetes, lo cual se logra controlando su glicemia, el nivel de presión sanguínea y los lípidos para retrasar la aparición de una retinopatía diabética. La educación sanitaria incluye reducir el sobrepeso con actividad física, así como asegurar una revisión fondo de ojo periódico considerando que cualquier diabético puede presentar una RD y que la agudeza visual no sirve como referencia.

La primera revisión debe realizarse en el momento del diagnóstico, sin embargo la falta de acceso a los servicios de salud calificados no permiten una referencia adecuada. En los diabéticos tipo 1 la norma es una revisión anual. En los pacientes tipo 2 en los que se realice control sin medicación, podría posponerse el siguiente examen hasta 5 años, dada la baja probabilidad de desarrollar la retinopatía en fases iniciales de la enfermedad. Cuando se realice tratamiento médico, las revisiones oftalmoscópicas se realizarán anualmente. (39, 40)

C. Justificación

El Instituto Mexicano de Oftalmología I.A.P, brinda servicios de salud oftalmológica a una gran parte de pacientes con diabetes, la cual tiene entre sus principales complicaciones la retinopatía diabética y nefropatía diabética. Es importante determinar si existe asociación entre los niveles de biomarcadores de nefropatía con el estadio de retinopatía diabética en nuestra población, la severidad de la enfermedad que presentan y sus características demográficas.

En la actualidad no hay estudios recientes en nuestra unidad que traten sobre la asociación de estos factores bioquímicos con el grado de retinopatía que presentan los pacientes, por lo cual es indispensable para desarrollar programas de detección temprana y estrategias de abordaje específicas para la población mexicana.

D. Objetivo general

Correlacionar el grado de retinopatía diabética en que se encuentran los pacientes que asisten por primera vez, sin tratamientos previos de la misma con los niveles de biomarcadores.

E. Objetivos específicos

- 1) Determinar el grado de retinopatía diabética.
- 2) Determinar los niveles de biomarcadores séricos
- 3) Determinar los datos demográficos de los pacientes con retinopatía diabética.
- 4) Relacionar el grado de retinopatía diabética con los niveles de biomarcadores (hemoglobina glucosilada, glucosa sérica, urea sérica, creatinina sérica)

Capítulo III. Diseño

A. Tipo de estudio

Estudio: prospectivo, observacional, transversal.

B. Definición del Universo

Pacientes que asisten por primera vez al Instituto Mexicano de Oftalmología I.A.P. provenientes de diversos sitios de la República Mexicana.

Se realizara un muestreo intencional de pacientes diabéticos que asisten por primera vez al Instituto Mexicano de Oftalmología I.A.P.

C. Definición de las unidades de observación.

Pacientes diabéticos que asisten por primera vez al Instituto Mexicano de Oftalmología (I.A.P.), en el periodo julio a octubre de 2013.

D. Criterios de Inclusión

Pacientes del Instituto Mexicano de Oftalmología I.A.P.

Pacientes que asistan por primera vez.

Pacientes diabéticos de cualquier tiempo de evolución.

Pacientes de ambos sexos.

Pacientes de cualquier edad.

Pacientes con cualquier agudeza visual.

E. Criterios de Exclusión

Pacientes con otras enfermedades oftalmológicas que afecten la vasculatura retiniana.

Pacientes que rechacen participar en el estudio.

Pacientes con opacidad de medios que impida valorar segmento posterior.

Pacientes con dilatación insuficiente que impida valorar segmento posterior

F. Criterios de Eliminación

Pacientes que se retiren del estudio.

Pacientes que no entreguen estudios de biomarcadores de laboratorio, hemoglobina glucosilada, glucosa sérica, urea y creatinina sérica.

Capítulo IV. Material y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal a pacientes diabéticos que acudían por primera vez al Instituto Mexicano de Oftalmología, los datos se obtuvieron mediante la evaluación realizada con: toma de agudeza visual con cartilla de Snellen, aplicación de cedula de recolección de datos donde se obtenga información de edad, genero, años con diabetes mellitus, tipo de diabetes.

Valoración clínica de segmento posterior por el departamento de retina, posteriormente toma de fotografías de fondo de ojo, de 7 campos clásicos, de 30°, con cámara de fondo VisuCam NM/ FA Carl Zeiss, el día de la primera consulta. Se solicitó un estudio de química sanguínea, que reporte glucosa, urea, creatinina y hemoglobina glucosilada. El muestreo se realizó por conveniencia tomando la totalidad de pacientes diabéticos que acudieron y se aplicó posteriormente los criterios, no se tomó alguna muestra de la población ya que es posible estudiar la totalidad de la misma

Se realizó un registro del estudio en el cual se mencionó: edad, genero, agudeza visual mejor corregida, años de diagnóstico de diabetes, grado de retinopatía diabética, niveles de hemoglobina glucosilada, glucosa, urea y creatinina sérica, tasa de filtrado glomerular y estadio de insuficiencia renal. Los datos fueron analizados mediante una plantilla de Excel Microsoft 2007 y el programa SPSS versión 17.0. Todo valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Con los datos obtenidos se mostró la frecuencia de severidad de la enfermedad, se correlaciono el grado de retinopatía diabética encontrado con las variaciones en las cifras reportadas de biomarcadores de los pacientes.

Se analizará si existe alguna asociación significativa entre los datos obtenidos del grado de retinopatía diabética encontrado, comparada con las cifras encontradas de los biomarcadores, así como los datos demográficos de la población estudiada.

Los resultados se presentaron en tablas y graficas que muestran los hallazgos obtenidos por medio de estadística descriptiva.

Ética del estudio

Este estudio no presenta riesgo ni peligro contra el paciente ya que es un estudio observacional y se considera un estudio sin riesgo. Se obtiene el consentimiento informado ya que se solicita toma de muestra sanguínea lo cual es un procedimiento invasivo, Se respetará el anonimato de los pacientes a estudiar. No se trabajara con materiales biológicos.

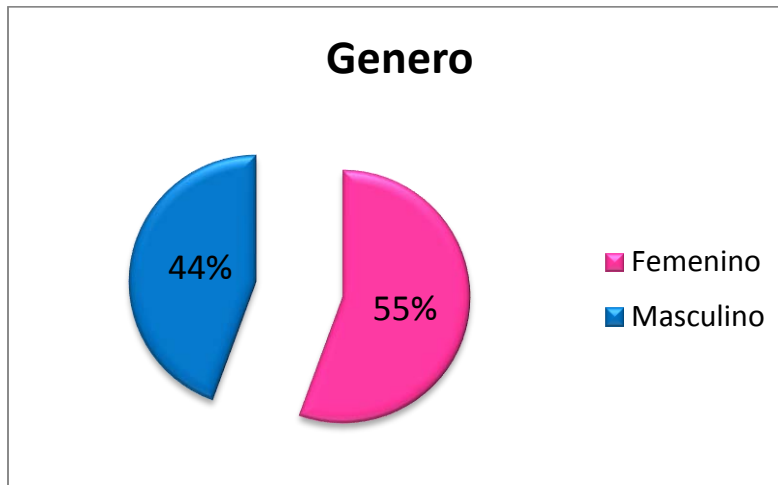
Capítulo V. Definición de Variables y Unidades de medida

Variable	Definición	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades de medida
	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Años de vida	Cuantitativa continua	Años	<40 41-60 61-80 >80
Sexo	Características físicas que se distingue entre individuos machos y hembras que producen células sexuales (o gametos) masculinas o femeninas.	Género	Cualitativa nominal	Genérica	Hombre Mujer
Años de diagnóstico de diabetes		Años que tiene el paciente con conocimiento de la enfermedad	Cuantitativa continua	Años	< 1, 1 a 10, de 11 a 20, mas de 20
Grado de retinopatía diabética	Clasificación que reflejar la evolución natural de la retinopatía diabética según la gravedad de las diversas lesiones observadas en el fondo de ojo	Clasificación de la retinopatía según el grado de las lesiones encontradas en las observaciones	Cualitativa categórica	Nominal	Sin retinopatía diabética, Retinopatía diabética no proliferativa: leve, moderada, severa, muy severa.

					Retinopatía diabética proliferativa: sin CAR, con CAR, Avanzada.
Hemoglobina glucosilada	Heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4	Nivel de hemoglobina glucosilada reportado en los sujetos de estudio	Cuantitativa a continua	%	<6.5 6.5 a 10, >10
Glucosa en ayunas	Azúcar sencillo que se encuentra en algunos alimentos, constituye fuente de energía para el metabolismo celular al ingerirse estos, se produce por hidrólisis de disacáridos y almidones, alcanzando el torrente sanguíneo	Nivel de glucosa reportado en los sujetos de estudio	Cuantitativa a continua	mg/dl	<100 101-200, 201-300 >300
Urea sérica	Diamida del ácido carbónico, es uno de los	Nivel de urea reportado en	Cuantitativa a continua	mg/dl	14-45 >45

	productos terminales de catabolismo de proteínas, transportado en la circulación y eliminado vía renal	los sujetos de estudio			
Creatinina sérica	Producto del metabolismo de la creatina, la cual es un compuesto nitrogenado producido por el metabolismo de las proteínas	Nivel de creatinina sérica reportado en los sujetos de estudio	Cuantitativa continua	mg/dl	0.5 -1.4 >1.4

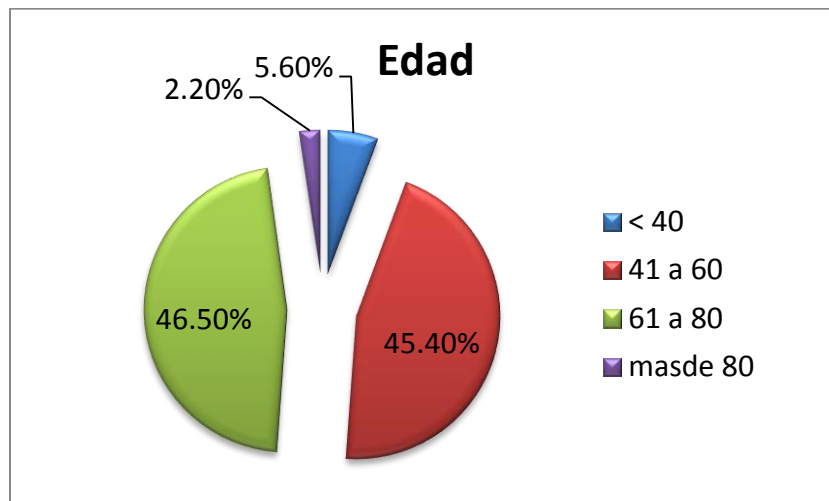
Capítulo VI. Resultados



Grafica 1. Genero

n= 88

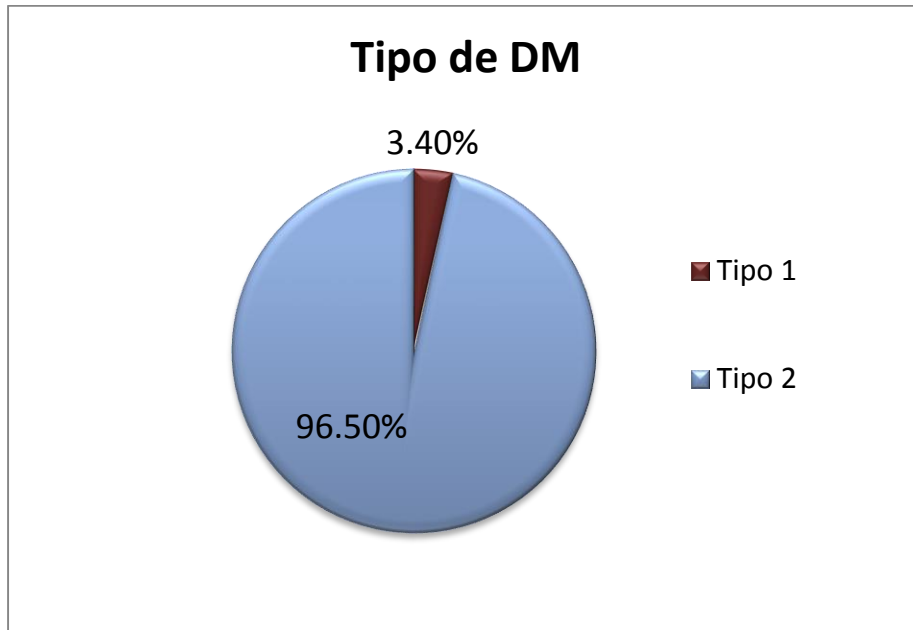
Se evaluaron 88 pacientes de consulta de primera vez, de los cuales el 55% pertenecen al género masculino y el 44 % pertenece al género femenino.



Grafica 2. Edad

n= 88

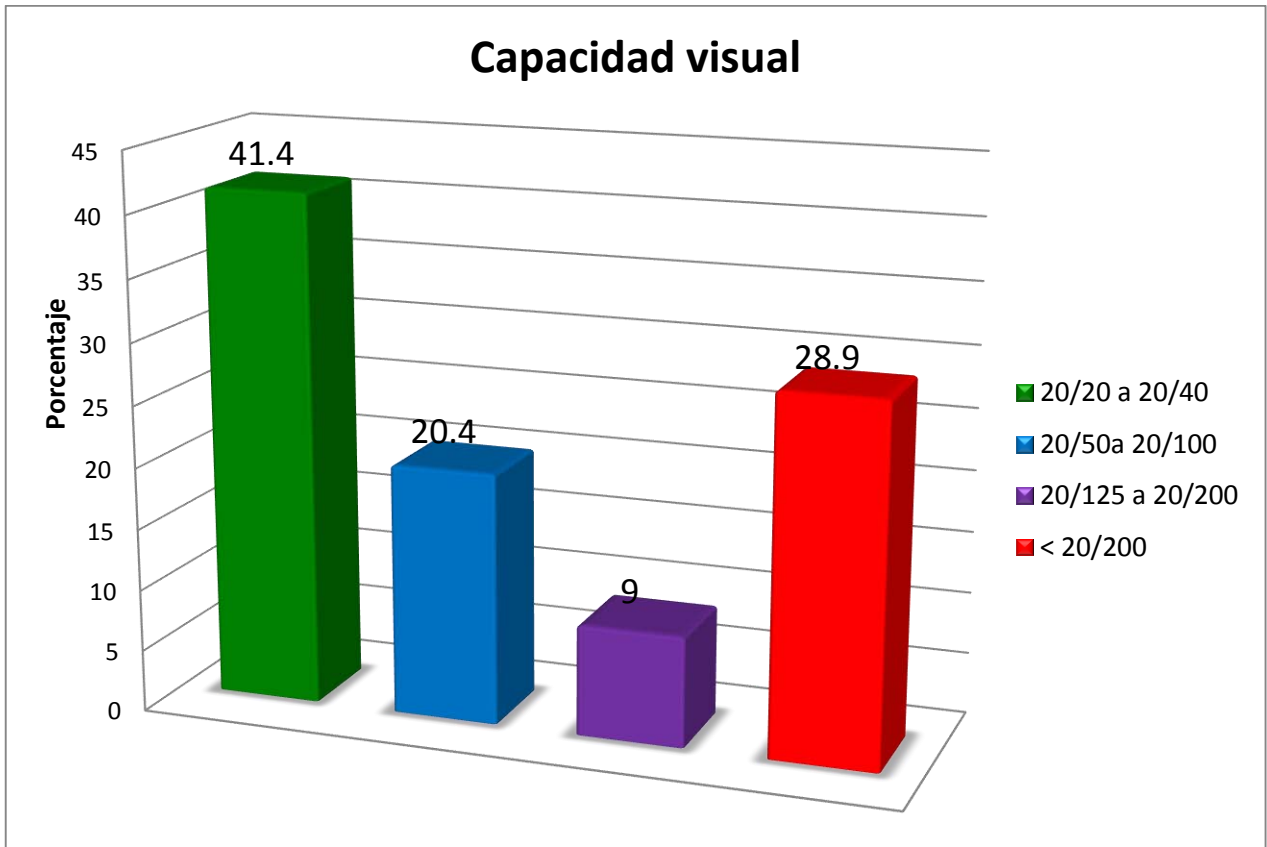
El 39% de pacientes se encuentran en el rango de 41 a 60 años y el 53% es mayor a 60 años.



Grafica 3. Tipo de DM

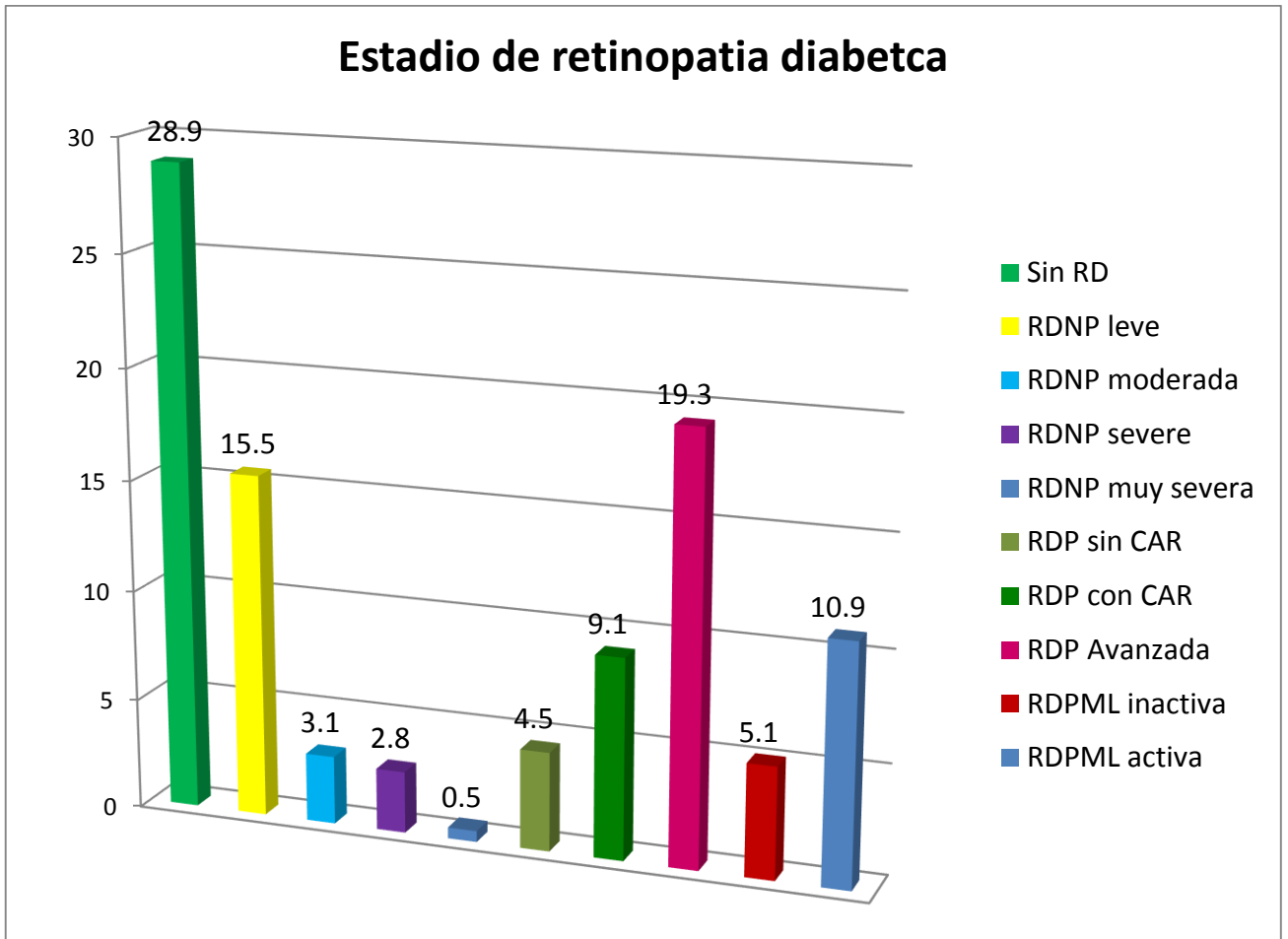
n= 88

El 97% de los pacientes diabéticos que acudieron al Instituto por primera padecen diabetes tipo 2. Solo el 3.4 % correspondió a diabetes tipo 1.



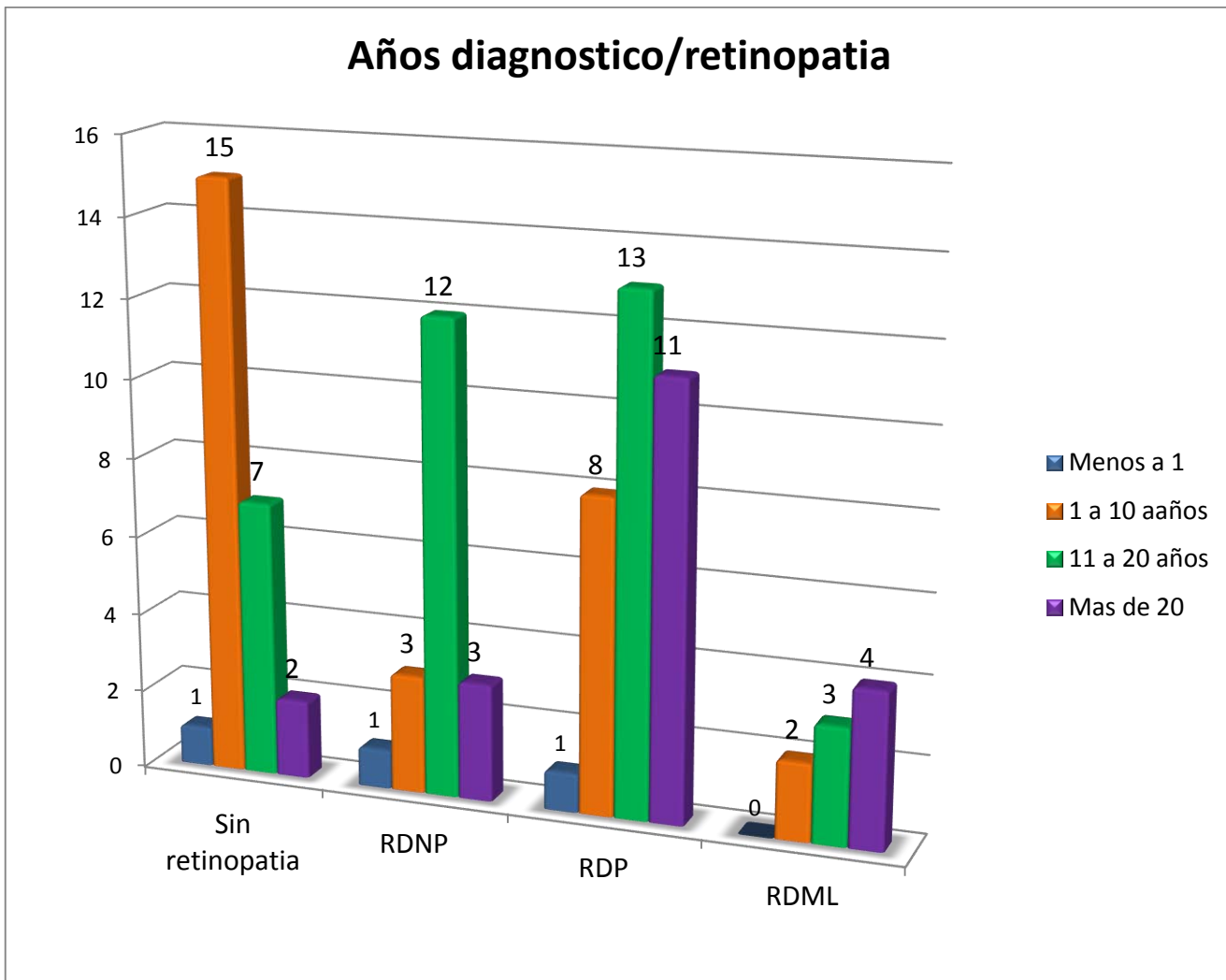
Grafica 4. Capacidad visual %
n= 174

La capacidad visual se encontró en el 40% de los casos en rango de 20/20 a 20/40 (Snellen) y en el 31.9% de los casos se encontraba en el extremo de > 20/200 (Snellen) en la cual se incluye pacientes con agudeza visual en categoría de NPL o PL. El 29.4% presento disminución de AV de leve a moderada.



Grafica 5. Estadio de retinopatía diabética %
n = 176

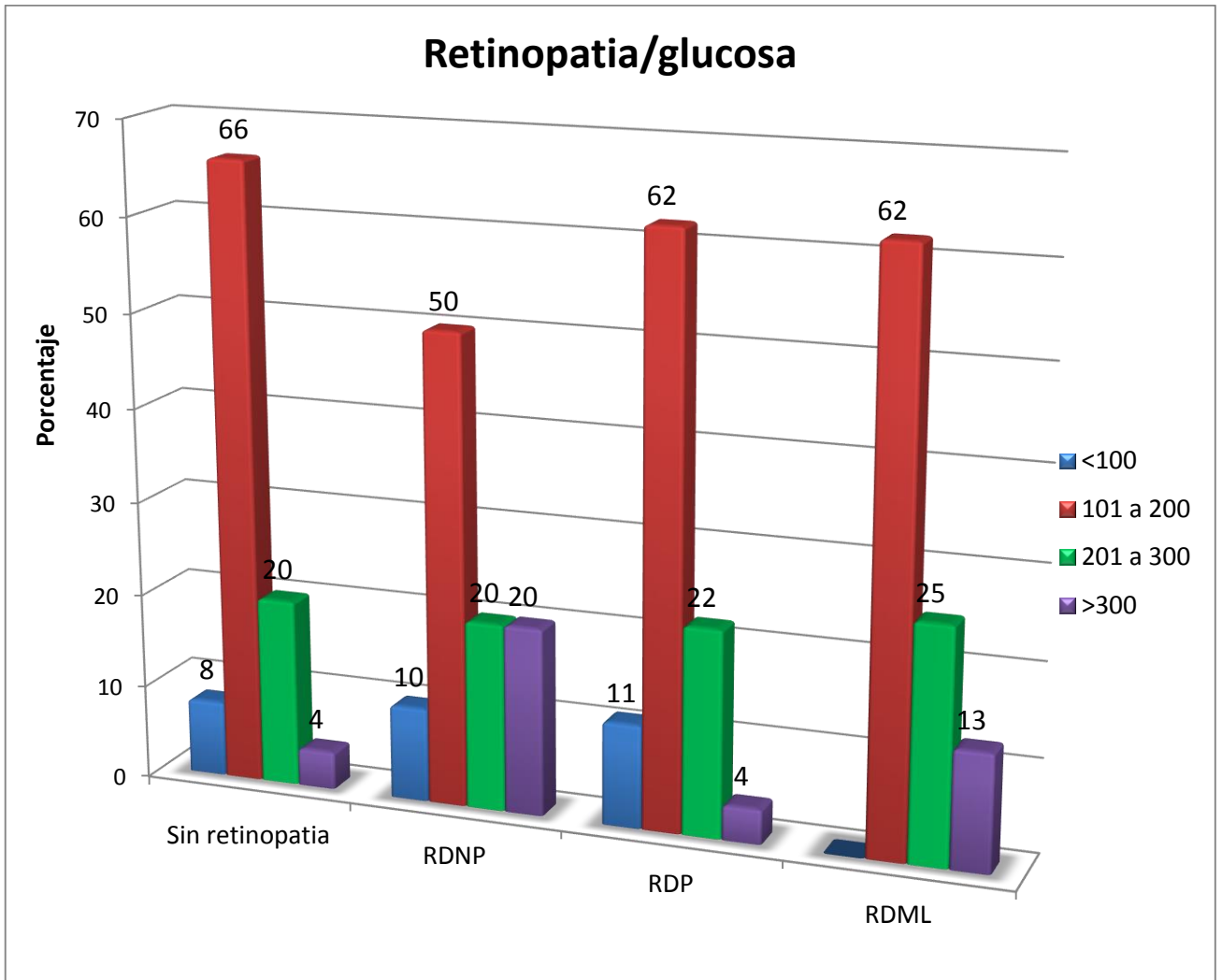
Los tipos de retinopatía diabética detectados fueron: Sin retinopatía diabética 28.9%, retinopatía diabética leve 15.5%, retinopatía diabética moderada 3.1%, retinopatía diabética severa 2.8%, retinopatía diabética muy grave 0.5%, retinopatía diabética proliferativa sin características de alto riesgo 4.5%, y retinopatía diabética proliferativa con características de alto riesgo 9.1%, retinopatía diabética avanzada 19.3%; retinopatía diabética modificada por LASER inactiva 5.1%, retinopatía diabética modificada por LASER activa 10.9%.



Grafica 8. Años evolución DM con retinopatía

n = 176

El grupo de retinopatía modificada por láser (tanto activas, como inactivas) presentaron tiempo de evolución en su mayoría de más de 10 años, mientras que el grupo con retinopatía diabética proliferativa (avanzada, con y sin características de alto riesgo) presentaron casi un tercio de los casos más de 20 años, y otro tercio más de 10 años. El grupo de retinopatía diabética no proliferativa se encontraron principalmente en el rango de los 11 a 20 años con diagnóstico de diabetes; y finalmente en el grupo de diagnóstico de diabetes sin datos de retinopatía diabética se encontraron principalmente en el rango de 1 a 10 años de evolución con la enfermedad.

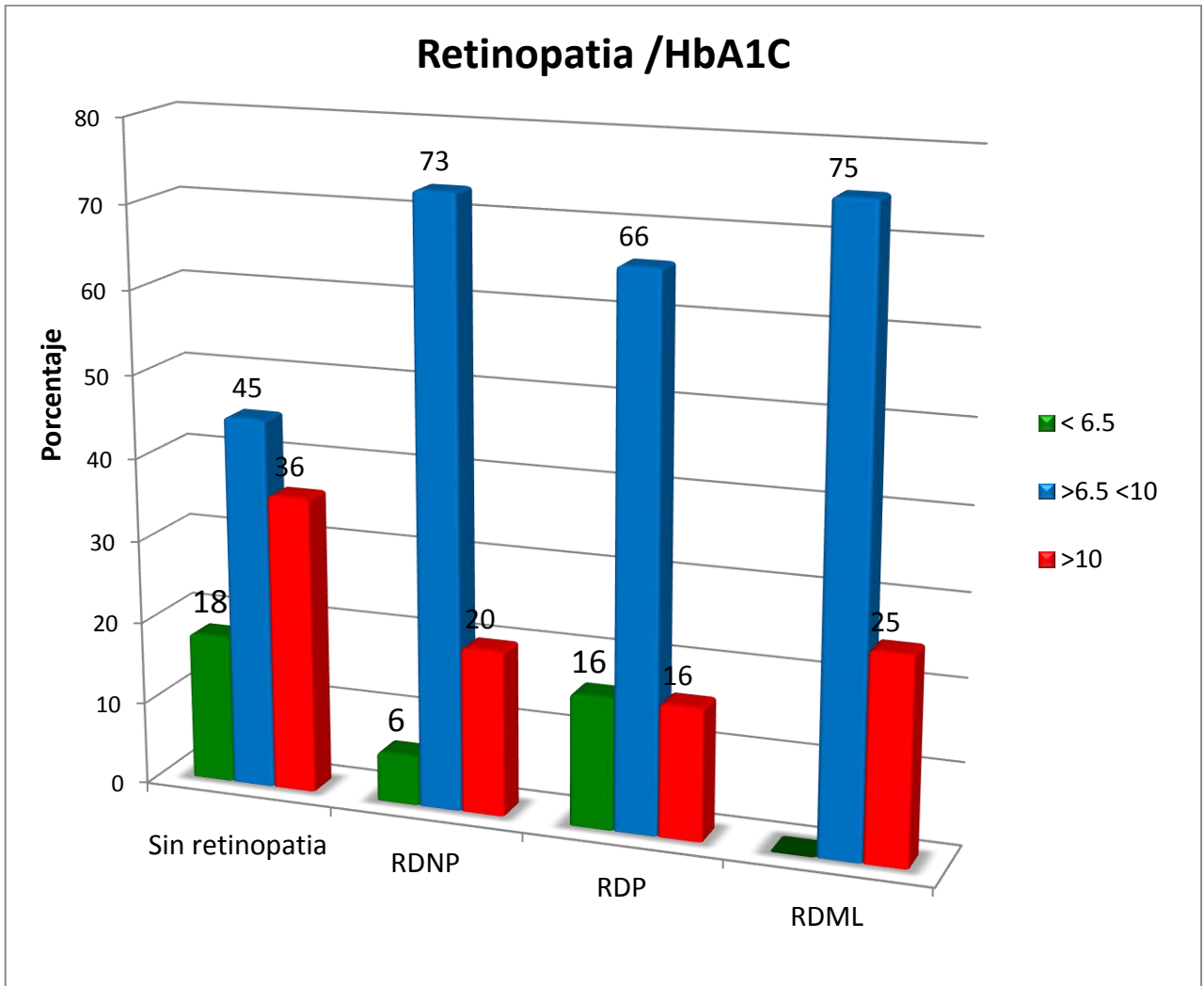


Grafica 7. Retinopatía /glucosa

p= 0-610

n = 174

Todos los grupos presentaron un nivel de glucosa predominante entre 101 y 200 mg/dl en 50% o más de los casos. Siguiendo en frecuencia niveles de 201 a 300 mg/dl en todos los grupos con 20-25%. Todos los grupos que no habían sido tratados con LASER presentaron pacientes con niveles en control menores a 100 mg/dl.

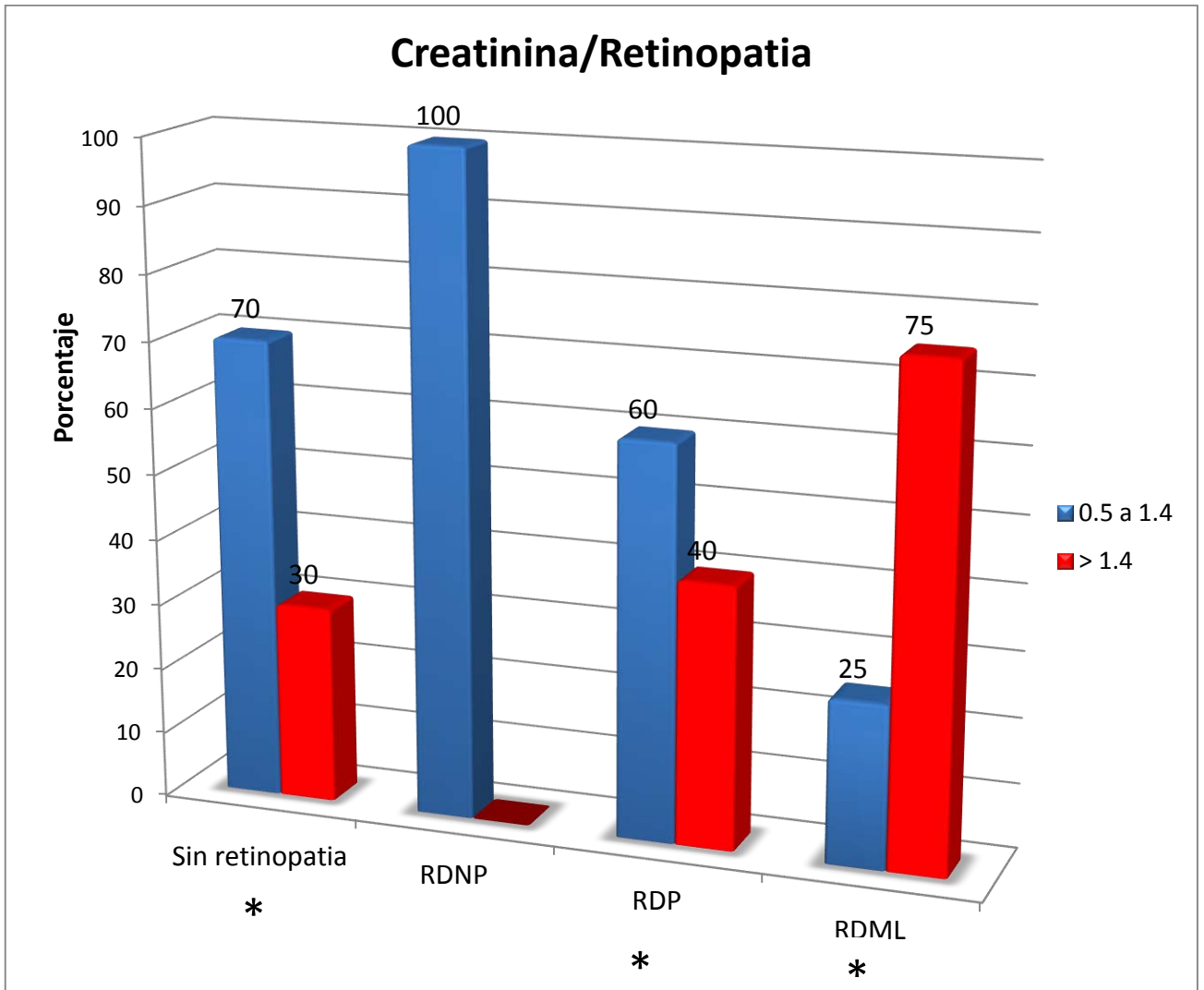


Grafica 8. Retinopatía con HbA1C

P= 0.441

n= 174

Los niveles de hemoglobina glucosilada se encontraron principalmente en rango de 6.5 a 10 en todos los grupos. Pacientes con niveles en control se reportaron en todos los grupos excepto retinopatía modificada por LASER. Pacientes en descontrol con niveles arriba de 10% se encontraron como segundo en frecuencia en todos los grupos, representando más del 30% en pacientes sin retinopatía.

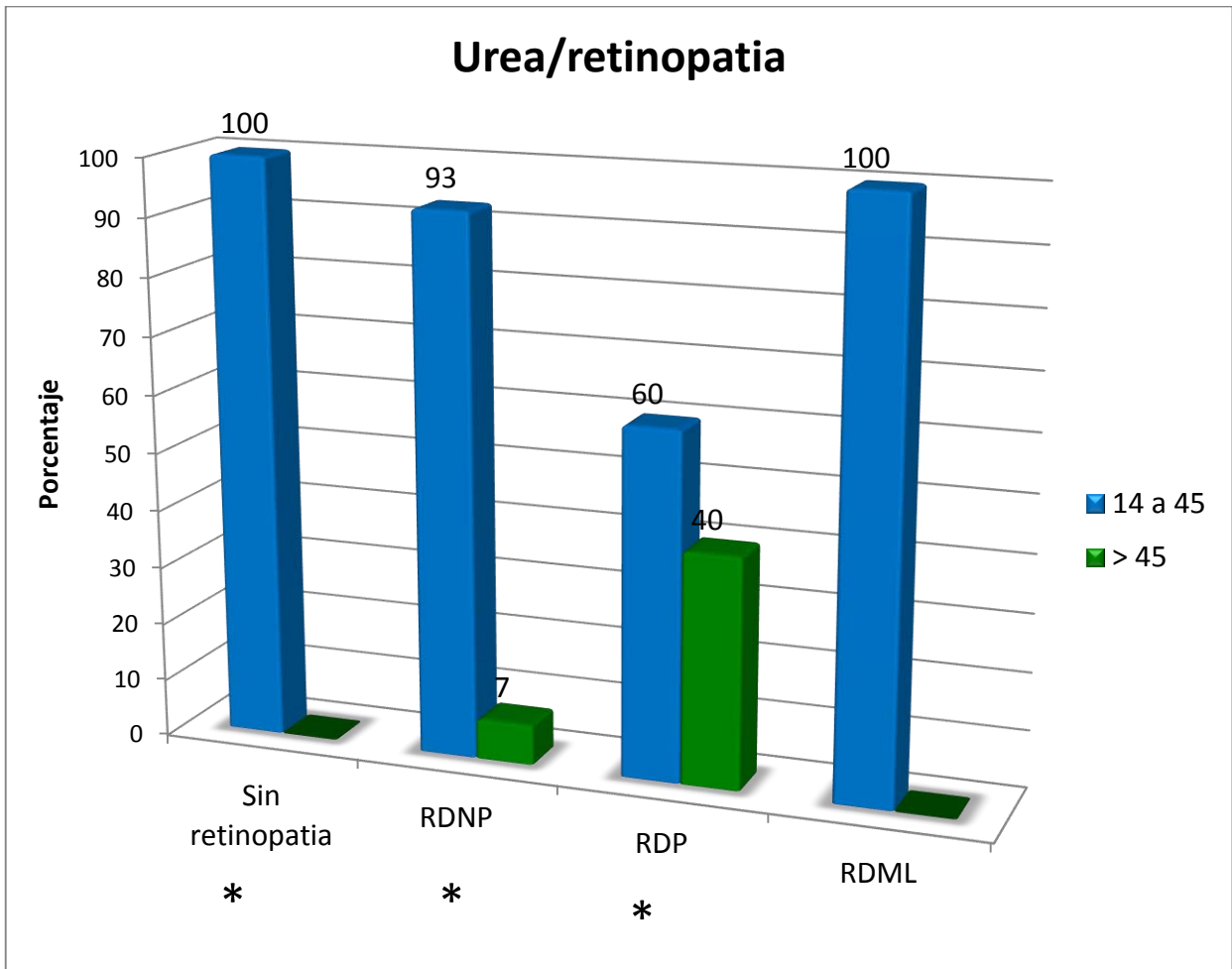


Grafica 9. Creatinina

* P= 0.03

n = 174

Se encontraron niveles de creatinina elevados tanto en pacientes sin retinopatía como en estadios avanzados. Representando 30% en pacientes sin retinopatía y aumentando progresivamente conforme avanza el estadio de retinopatía. Siendo la mayoría de los casos en el grupo de retinopatía modificada por LASER. Pacientes con niveles de creatinina dentro de los límites de normalidad se encontraron en todos los grupos, disminuyendo el porcentaje de los mismos al avanzar los estadios de retinopatía.

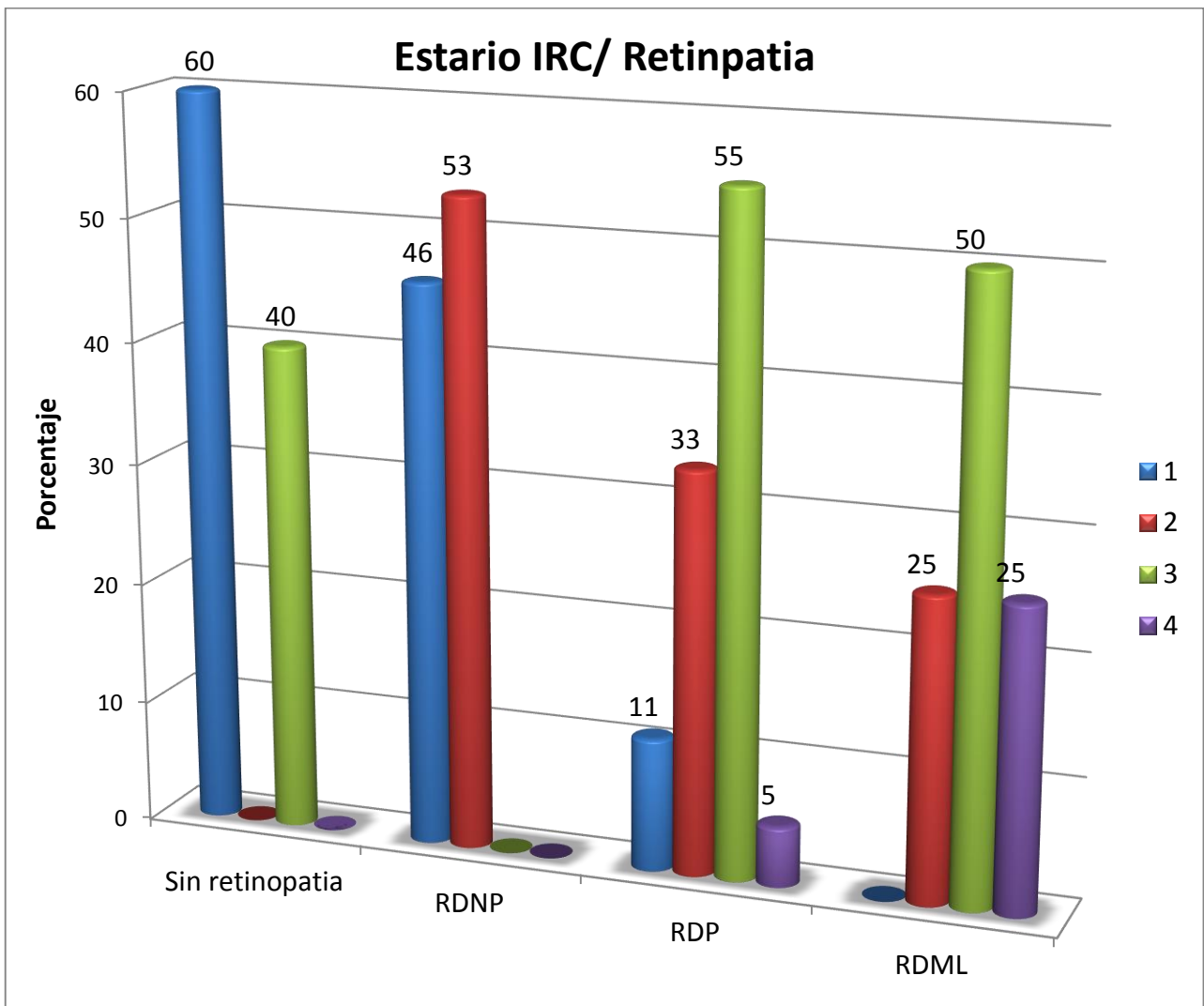


Grafica 10. Urea

P= 0.023

n = 174

La urea se encontró elevada predominantemente en el grupo con retinopatía proliferativa, con 40% de los casos. En el grupo de retinopatía no proliferativa represento 7%. El grupo sin retinopatía mostro el 10% de los casos dentro de la normalidad.



Grafica 11. Estadio IRC %

n = 174

Los pacientes sin retinopatía presentaron estadios tempranos de IRC en 60 % de los caso y avanzados en 40%. Más de la mitad de los casos con retinopatía proliferativa presentaron estadios avanzados. Los casos con estados 4 de IRC solo se presentaron en el grupo de retinopatía proliferativa y modificada por LASER. Se encontró una disminución del porcentaje de pacientes con estadios tempranos de IRC conforme avanza el estadio de retinopatía y aumento en el porcentaje de pacientes con estadios avanzados de IRC a mayor severidad de retinopatía.

Capítulo VII. Discusión

La diabetes mellitus es un problema de salud pública a nivel nacional e internacional, debido a sus complicaciones macro y microvasculares, actualmente la retinopatía diabética es la causa más frecuente de casos nuevos de ceguera entre los 20 y los 74 años. (6) en países en vías de desarrollo. En México la encuesta nacional de enfermedades crónicas reporto una prevalencia de 6.7%, en el grupo de 20 a 29 años, 9.6% de 30 a 39 años y de 40 a 49 años aumenta a 13.8% siendo de 17.9% para mayores de 50 años. (7) con consecuencias médicas, sociales y financieras significativas

Los biomarcadores son moléculas biológicas que representan estados de salud y enfermedad. Generalmente se miden en los fluidos corporales fácilmente disponibles (sangre y orina), se utilizan para vigilar a enfermedad clínica y sub-clínica, la respuesta a tratamientos y permiten aplicar medidas preventivas. (18). Estudios epidemiológicos como WESDR, DCCT y UKPDS han demostrado la existencia de factores de riesgo para la aparición y progresión de retinopatía diabética, entre estos tenemos como biomarcadores la hemoglobina glucosilada, glucosa sérica niveles elevados de lípidos en suero, proteinuria, otros factores de riesgo son la duración de la diabetes, TAD alta, sexo masculino. (6, 19-22)

La nefropatía diabética puede conducir a enfermedad renal crónica (ERC) que en fases avanzadas requiera diálisis y eventual trasplante. La incidencia de nefropatía diabética es aproximadamente 15% a 20% en DM1 y DM2. (4) El daño renal se diagnostica mediante marcadores en vez de una biopsia renal, por un filtrado glomerular disminuido mediante la creatinina sérica o por marcadores de daño renal como la microalbuminuria. Las guías K/DOQI proponen estimar el grado de función renal mediante ecuaciones como MDRD o Cockcroft-Gault. (33) que utilizan como biomarcador urea y creatinina, estudios han reportado que a peor estadio de retinopatía diabética por ETDRS, menor tasa de filtrado glomerular y mayor daño renal, (35).

En el presente estudio setenta por ciento de los pacientes diabéticos que acuden al centro por vez primera presentan datos de retinopatía diabética, resaltando el problema de la falta de diagnóstico oportuno. Más alarmante aún es el elevado porcentaje (40%) que acude en fases avanzadas de retinopatía proliferativa o fotocoagulada activa, presentado riesgo alto de pérdida visual grave a corto plazo. La hiperglucemia crónica es, junto con los años de evolución, el factor de riesgo más importante para desarrollar RD.

Los resultados encontrados concuerdan con lo reportado en otras publicaciones, Centellas y cols (40) en el 2007, reporto el 68.47% de los pacientes diabéticos que acudían a consulta de primera vez se encontraban en los rangos de retinopatía diabética no proliferativa severa a retinopatía diabética proliferativa. El estudio más reciente a relacionado es de Gonzales y cols (41) publicado en 2013 reporta mayor cantidad de pacientes en estadios tempranos con un porcentaje equivalente en estadios avanzados.

Lesso y colaboradores (42) reportaron que el 17.3% de los pacientes que acudían a consulta de primera vez en el 2009 se encontraba con retinopatía diabética no proliferativa leve, el 18.4% con retinopatía diabética con características de alto riesgo y el 20.4% con retinopatía diabética modificada por LASER activa, lo cual ha cambiado ya que en el presente estudio reportamos que el 28.9% se encuentra sin retinopatía diabética retinopatía diabética leve y el 19.3% con retinopatía diabética proliferativa avanzada mientras que solo el 10.9% presentó retinopatía diabética modificada por LASER activa.. Los niveles de glucosa en promedio han sido los más altos en nuestro estudio con respecto a los previos en nuestra población y la región de bajío sugiriendo que el control de los pacientes ha emporado con el paso de los años. Y los niveles de hemoglobina glucosilada se han mantenido elevados con un leve aumento global de 0.2% concordando con el descontrol metabólico de nuestra población.

Esta variación también podría deberse a que otros estudios son realizados en instituciones públicas en pacientes con acceso a seguridad social y nuestra población carece de la misma, acudiendo a solicitar atención médica hasta que la enfermedad se encuentra en fases avanzadas.

Salcedo y col. (43) reportó que los pacientes con retinopatía de cualquier tipo presentaban aumento en los niveles sistémicos de hemoglobina, urea, creatinina, proteínas en orina y potasio lo cual se traduce en la gravedad del daño renal que los pacientes presentan en conjunto con la retinopatía diabética. Nuestro estudio mostró niveles tanto de creatinina como de urea, mayores en los pacientes que presentaban estadios avanzados de retinopatía, siendo mayores consistentemente en la forma proliferativa, con diferencias estadísticamente significativas de $p= 0.023$ para urea y $p= 0.03$ para creatinina.

A su vez Razo y col (44) mostraron que el EMCS se asocia a algún grado de nefropatía diabética (ND) encontrándose esta en 92%, de casos, con predominio en retinopatía no proliferativa de 86 % y proliferativa 13%, presentándose estadios avanzados de ND hasta el 50% de pacientes. Cueto-Manzano et al (45) utilizando microalbuminuria para determinar la función renal en pacientes diabéticos, reportó una prevalencia de IRC estadio II 38%, estadio III 23% IV 0.7%, y estadio I 37%. Nuestro trabajo reporta que los pacientes en estadios proliferativos, más del 50% se encontró en estadio III y 5% en estadio IV de IRC. Pacientes sin RD 60% se encontró en estadio I y 40% estadio III. Relacionándose con los estudios previos y sugiriendo correlación entre estadios de retinopatía más avanzados con mayores grados de IRC y daño renal, concordando también con lo reportado por Grunwald et al (35) que reporta la asociación directa entre el grado de retinopatía con el nivel de daño renal.

La asociación de ND con RD hace necesario buscar las alteraciones renales desde fases tempranas, en este grupo de pacientes que busca atención médica por motivos oftalmológicos. En los casos en que se desconocía la existencia de ND, la detección representa un beneficio agregado para el paciente, que era atendido por otra complicación crónica de la diabetes.

Nuestro estudio sugiere que el médico oftalmólogo al solicitar un sencillo estudio de laboratorio puede favorecer una detección oportuna de la alteración renal de los pacientes, en especial la población de bajos recursos, la cual difícilmente puede costear la realización de varios estudios tanto de sangre como de orina además del tratamiento oftalmológico. Los pacientes con RD y ND son una población vulnerable, que requiere la evaluación multidisciplinaria para brindar un mejor manejo, control y calidad de vida.

Capítulo VIII. Conclusión

En este estudio encontramos que la mayoría de los pacientes diabéticos que acuden a revisión padecen diabetes mellitus tipo 2, gran parte se encuentra por encima de los 40 años; sus capacidades visuales varían en los extremos de 20/20, hasta NPL; los principales tipos de retinopatía diabética detectados fueron la forma proliferativa y la diabetes sin retinopatía diabética; todos los grupos reportaron un descontrol metabólico y niveles elevados de hemoglobina glucosilada; los pacientes con estadios avanzados de retinopatía presentaron mayores niveles de urea, creatinina y estadios avanzados de IRC. Es importante monitorizar al paciente diabético, sobre todo debe insistirse en su manejo interdisciplinario. La evaluación de la función renal en el paciente con RD es indispensable, y su detección debe dirigirse hacia fases tempranas en el paciente diabético, antes de que avance a fases terminales. Se requiere realizar estudios epidemiológicos para conocer mejor el comportamiento de la enfermedad en nuestra población.

Capítulo IX. Referencias

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33 Suppl 1:S62-9.
2. OPS, Hoja de datos: Salud en las Americas 2007.
3. Isea J. et al. Complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus: cardíacas, vasculocerebrales y enfermedad arterial periférica. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* vol.10 supl.1 Mérida oct. 2012.
4. Moore et al. Mitigating micro- and macro-vascular complications of diabetes beginning in adolescence. *Vascular Health and Risk Management*. 2009; 5: 1015–1031.
5. American Academy of Ophthalmology. Preferred Practice Pattern. Diabetic Retinopathy. 2012.
6. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD De Mets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmology* 1984; 102 (49): 520-6.
7. Amos AF, McCart DJ, Zimmet P. The Rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14(suppl 5): S1-85.
8. Sergio Bonafonte –Charles A. García. Retinopatía Diabética. 2da edición. edit. Elsevier. 15-16, 73-81.
9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report No 9. *Ophthalmology* 1991; 98:766.
10. 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: 1801-1815.

11. Rodríguez-et.al. Retinopatía Diabética, incidencia y progresión a 12 años. Cir Ciruj. 2005; 73: 79: 84.
12. Prado-Serrano et al. Prevalencia de retinopatía diabética en población mexicana. Rev Mex Oftalmol; Septiembre-Octubre 2009; 83 (5): 261-266.
13. Ramiro et.al. Estadío de la Retinopatía diabética en el momento del diagnóstico. Revista Mexicana de Oftalmología. Mayo-Junio 2007; 81 (3): 142-147.
14. Romero P y cols. Actualización en la epidemiología de la retinopatía diabética. Annals Oftalmologia 2004; 12 (3) 140-148.
15. Haffener SM, Fong D, Stern MP y cols. Diabetic retinopathy in Mexican-Americans and non-Hispanic whites. Diabetes Care 1991; 14: 618-627.
16. Fiegal KM, Ezzati TM, Harris MI y cols. Prevalence of diabetes in Mexican-Americans, Cubans and Puerto Ricans from the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey, 1982-1984. Diabetes Care 1991; 14: 628-638.
17. Romero A y cols. Epidemiología de la retinopatía diabética en pacientes tipo II. Arch Soc Esp Oftal 2007; 82: 209-218.
18. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001; 69: 89–95.
19. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1995; 44 (8): 968–983.
20. 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 insulindependent diabetes mellitus. New Eng J Med 1993; 329 (14): 997-986.
21. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Ophthalmol 1995; 113: 36-51.

22. 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. *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
23. Mitchell, P, Moffitt, P. Update and implications from the Newcastle diabetic retinopathy study. *Aust. N.Z. J. Ophthalmology*. 1990; 18: 13-17.
24. Leese G. Longitudinal study examining the risk factors for proliferative retinopathy and maculopathy in type-I diabetes: The Royal College of Physicians of Edinburgh Diabetes Register Group. *Eye*. 2004; 18 (8): 814-20.
25. Progression of Retinopathy with Intensive versus Conventional Treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995; 102: 647-661.
26. Adler, AI, Stratton, IM, Neil, HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 412-419.
27. Sjolie AK, Stephenson J, Aldington S, Kohner E, Janka H, Stevens L, et al. Retinopathy and visual loss in insulin dependent diabetes in Europe. *Ophthalmology* 1997; 104: 252-60.
28. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy, XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudes. *Ophthalmology*. 1991; 98: 1261-5.
29. Chew, EY, Klein, ML, Ferris, FL et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. (ETDRS) Report 22. *Arch. Ophthalmol*. 1996;114:1079-1084.
30. Hemachandra, A, Ellis, D, Lloyd, CE, Orchard , T.J. The influence of pregnancy on IDDM complications. *Diabetic Care*. 1995; 18: 950-954.
31. Rahman, W, Rahman, FZ, Yassin, S, Al Suleiman, SA, Rahman, J. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetes mellitus. *Clin. Experiment. Ophthalmol*. 2007; 35: 231-236.

32. Lesso-Zamora J., Favier-González C., Sáenz de Viteri Siso M., Estrada-Rodríguez J. Control sistémico de una población diabética al momento de su ingreso a un centro oftalmológico de referencia Rev Mex Oftalmol. Enero-Febrero 2009; 83 (1): 11-14.
33. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39 (suppl 1): S1-266, 2002.
34. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, et al; Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2003; 26 (5):1374–1379.
35. Grunwald et al. Retinopathy and Chronic Kidney Disease in the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study (CRIC) Arch Ophthalmol. 2012 September ; 130(9): 1136–144.
36. Wilkinson CP, et.al. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110 (9):1677-82.
37. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May; 98.
38. Lima. Et.al. Organización de campañas de detección de retinopatía diabética. *Revista Mexicana de Oftalmología*. Mayo-Junio 2001. 75 (3); 98-102.
39. D. Aliseda y L. Berástegui. Retinopatía diabética. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2008 Vol. 31, Suplemento 3.
40. Centellas W, Ramírez J., Levine A. Estadio de la retinopatía diabética en el momento del diagnóstico Rev Mex Oftalmol; Mayo-Junio 2007; 81 (3):142-147

41. González A, García A, Hernández- M y González J. Características clínicas de la retinopatía diabética en pacientes enviados al Servicio de Oftalmología. Rev Med e Inv 2013; 1 (2): 68-7.

42. Lesso et.al. Control sistémico de una población diabética al momento de su ingreso a un centro Oftalmológico de referencia. Rev Mex Oftalmol Enero- Febrero 2009.: 83 (1); 11-14.

43. Salcedo G y cols. Estudio comparativo de alteraciones sistémicas en pacientes diabéticos sin retinopatía y con retinopatía proliferativa. Rev Mex Oftalmol; Abril-Junio 2010; 84 (2): 82-85.

44. Razo y cols. Frecuencia de nefropatía diabética en pacientes con retinopatía diabética y edema macular. Rev Mex Oftalmol; Julio-Agosto 2009; 83 (4): 226-230.

45. Cueto-Manzano et al: Detection of early nephropathy in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. Kidney International, Vol. 68, Supplement 97 (2005), pp. S40–S45.

Capitulo X. Anexos

Cedula de recolección de datos

Nombre del paciente: _____

Edad: _____ Genero: _____

Años de diagnostico de diabetes: _____

Tipo de diabetes: _____

Hemoglobina glucosilada: _____

Glucosa en ayuno: _____

Creatinina sérica: _____

Urea: _____

Gravedad de retinopatía diabética

Carta de consentimiento bajo información

Nombre del paciente: _____

Expediente: _____ Edad: _____ con domicilio en: _____

Teléfono: _____

DECLARO:

Que el doctor: Carlos Moisés Vásquez López me ha explicado que es conveniente proceder a la participación en el protocolo:

Correlación entre el grado de Retinopatía Diabética y marcadores bioquímicos en los pacientes diabéticos que asisten por primera vez al Instituto Mexicano de Oftalmología (I.A.P.)

Y que todo acto medico diagnostico o terapéutico, lleva implícito una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias y que pueden requerir tratamientos complementarios médicos o quirúrgicos. Dichas complicaciones unas veces son derivadas directamente de la propia técnica, pero otras dependen del procedimiento, del estado previo del paciente y de los tratamientos que se están recibiendo o de las posibles anomalías y/o de la utilización de equipos médicos. Entre las complicaciones que pueden surgir se encuentran: infección en sitio de venopuncion, hematoma local, edema, erisipela, celulitis, equimosis, bacteremia.

Por lo que he comprendido las explicaciones que se me ha facilitado en el lenguaje claro y sencillo, y el medico que me atendió me realizo todas las observaciones y aclaro todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que en cualquier momento y sin dar ninguna explicación puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Siempre y cuando o manifieste antes de la realización de cualquier procedimiento relacionado con el estudio motivo del presente documento.

Por ello manifiesto que estoy satisfecho(a) con la información recibida y que comprendo el alcance de los riesgos del procedimiento.

Y en las condiciones

CONSIENTO:

En que se me realicen los procedimientos diagnósticos, que me fueron explicados y que me doy por enterado en mi declaración.

Así como me reservo expresamente el derecho de revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el y/o los procedimientos objeto de este documento sean una realidad.

Santiago de Querétaro, Qro. A los _____ días del mes de _____ del año 20 _____

Nombre y firma del paciente:

Nombre y firma de medico: