

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**“ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA
Y PRESENCIA DE RETINOPATÍA DIABÉTICA”**

TESIS:

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:

DRA. ROJAS GONZÁLEZ NOHELI RUBÍ

Médico Residente de Tercer Año de Medicina Familiar de la Unidad de
Medicina Familiar N° 21, del Instituto Mexicano del Seguro Social

ASESORES:

DRA. ALYNE MENDO REYGADAS

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Familiar Adscrita a la Unidad
de Medicina Familiar N° 21, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

DRA. ALEJANDRA PALACIOS HERNÁNDEZ

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Familiar Adscrita a la Unidad
de Medicina Familiar N° 21, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

CIUDAD DE MEXICO, 18 JUNIO DE 2018

Unidad de Medicina Familiar N° 21. Teléfono 57 68 60 00 ext. 21407. Avenida
Francisco del Paso y Troncoso No. 281, Colonia Jardín Balbuena Delegación
Venustiano Carranza, Distrito Federal, Código Postal 15900



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

	INDICE	PAGINA
I.	Título	4
II.	Identificación de los investigadores	4
III.	Resumen	5
IV.	Marco teórico	6
V.	Justificación	27
VI.	Planteamiento del problema	28
VII.	Pregunta de investigación	28
VIII.	Objetivos	28
IX.	Hipótesis del trabajo	29
X.	Material y métodos	29
XI.	Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación	31
XII.	Tipo de muestra	32
XIII.	Variables	33
XIV.	Descripción del estudio	35
XV.	Aspectos éticos	36
XVI.	Recursos humanos y físicos, financiamientos y factibilidad	37
XVII.	Aspectos de bioseguridad	38
XVIII.	Resultados	39
XIX.	Discusión	44
XX.	Conclusión	45
XXI.	Referencias bibliográficas	46

XXII. Anexos	
Consentimiento informado	48
Cronograma de actividades	49
Cuestionario sociodemográfico	50
Instrumentos de medición	51

I. TITULO

“ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y PRESENCIA DE RETINOPATÍA DIABÉTICA”

II. IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

DRA. ROJAS GONZALEZ NOHELI RUBI

Médico cirujano.

Residente de tercer año de medicina familiar de UMF No. 21 Francisco del Paso y Troncoso.

Dirección: Calle José Espinosa Fuentes No. 736, Colonia Escuadrón 201. Delegación Iztapalapa. CP 09060

Teléfono 56701193

noheli_rubi@hotmail.com

ASESORES:

DR. ALYNE MENDO REYGADAS

Médico Cirujano.

Especialista en Medicina Familiar, Médico Adscrito a la UMF No. 21 Francisco del Paso y Troncoso.

Matricula: 99386975

Dirección: Francisco del Paso y Troncoso No.281 Col. Jardín Balbuena, C.P. 15900, Delegación Venustiano Carranza.

Teléfono: 55 52 56 43, conmutador 57 68 66 00 extensión: 112

ennylamr@gmail.com

DRA. ALEJANDRA PALACIOS HERNÁNDEZ

Médico Cirujano.

Especialista en Medicina Familiar, Médico Adscrito a la UMF No. 21 Francisco del Paso y Troncoso.

Matricula: 98381032

Dirección: Francisco del Paso y Troncoso No.281 Col. Jardín Balbuena, C.P. 15900, Delegación Venustiano Carranza.

Teléfono: 55 52 56 43, conmutador 57 68 66 00 extensión: 112

alejandra_ph17@hotmail.com

III. RESUMEN

“ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y PRESENCIA DE RETINOPATÍA DIABÉTICA”

* Alyne Mendo Reygadas* **Dra. Alejandra Palacios Hernández ** ***Dra. Rojas González Noheli Rubi***

Antecedentes: La diabetes es la primera causa de ceguera en adultos. A partir del reconocimiento por parte del Comité Internacional de Expertos, en el 2009, de la HbA1c como prueba apta para el diagnóstico de la diabetes la HbA1c es el mejor criterio para monitorear los niveles de glucosa en sangre. **Objetivos:** Determinar si los niveles séricos de hemoglobina glucosilada tienen asociación en el desarrollo de retinopatía diabética. **Material y Métodos.** Se realizó un estudio Observacional, Descriptivo, Transversal, en derechohabientes de la UMF21 diagnosticados con DM2. Población obtenida del Servicio de Epidemiología y ARIMAC, tamaño de la muestra 72 pacientes, se aplicó un cuestionario sociodemográfico, y medición de HbA1c así como revisión de expediente electrónico, en caso de no haber contado con valoración oftalmológica se refirió a dicha especialidad. El análisis de las variables se realizó en base a una estadística analítica y la asociación entre ellas mediante Razón de Momios. Se clasificó a los pacientes mediante el resultado de la intervención realizada. **Recursos e infraestructura:** UMF 21: el departamento de enseñanza y departamento clínico; así como autoridades del cuerpo de Gobierno de esta Institución y médicos especialistas en oftalmología y expediente electrónico. **Experiencia del grupo:** Las investigadoras de este grupo son médicos generales, 2 de ellas especialistas en medicina familiar con 7 años de experiencia. **Tiempo a desarrollarse:** Octubre 2017 a Marzo 2018. **Palabras Clave:** Diabetes mellitus 2, Retinopatía diabética, hemoglobina glucosilada.

Palabras Clave: Diabetes mellitus 2, Retinopatía diabética, hemoglobina glucosilada.

* Asesor, Médico Cirujano, Especialista en Medicina Familiar, Adscrito a la Unidad de Medicina Familiar N° 21, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

** Asesor, Médico Cirujano, Especialista en Medicina Familiar, Adscrito a la Unidad de Medicina Familiar N° 21, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

*** Residente del primer año de Medicina Familiar de la Unidad de Medicina Familiar N° 21, del Instituto Mexicano del Seguro Social

IV. MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más prevalentes a nivel mundial, incluyendo México, y la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2012 mostró una prevalencia de DM del 9,5%. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) los criterios que definen a una persona diabética consiste en unas cifras de glucosa en sangre igual o superior a 126mg/dl, que la hemoglobina glucosilada sea superior al 6,5% o que la glucemia en un test de sobrecarga oral de glucosa sea igual o superior a 200 mg/dl (1)

Diabetes en el Mundo

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS):

El número de personas con diabetes mellitus es mayor a 347 millones de personas. Más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios. Casi la mitad de esas muertes corresponden a personas de menos de 70 años, y un 55% a mujeres.

La diabetes tipo 2 representa el 90% de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física. Hasta hace poco, la diabetes tipo 2 sólo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se está manifestando en niños.

La diabetes aumenta el riesgo de cardiopatía y accidente vascular cerebral. Un 50% de los pacientes con diabetes mueren de enfermedad cardiovascular. La neuropatía de los pies combinada con la reducción del flujo sanguíneo incrementan el riesgo de úlceras de los pies y, en última instancia, amputación. La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera. Al cabo de 15 años con diabetes, aproximadamente un 2% de los pacientes pierden por completo la vista y un 10% sufren un deterioro grave de la visión. La diabetes se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal. Un 10 a 20% de los pacientes con diabetes mueren por esta causa. En los pacientes con diabetes el riesgo de muerte es al menos dos veces mayor que en las personas sin diabetes. (2)

Diabetes en México:

La Diabetes Mellitus se ha convertido en la principal causa de muerte entre la población de 45 a 64 años de edad, y la tercera, de los 65 años en adelante, según datos del INEGI. (3) La proporción de adultos con diagnóstico previo de diabetes es de 9.2%* (ENSA 2012 fue de 4.6%; ENSANUT 2012 fue de 7.3%). Los estados con prevalencias más altas son: Distrito Federal, Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí. Representa un gasto de 3,430 millones de dólares al

año en su atención y complicaciones. El incremento en actividad física, dieta adecuada y reducción de peso, disminuyen el riesgo de desarrollar diabetes entre 34% y 43%, efecto que puede durar de 10 a 20 años después de concluida la intervención. En México durante 2011, 70 de cada 100 mil personas, murieron por diabetes mellitus.

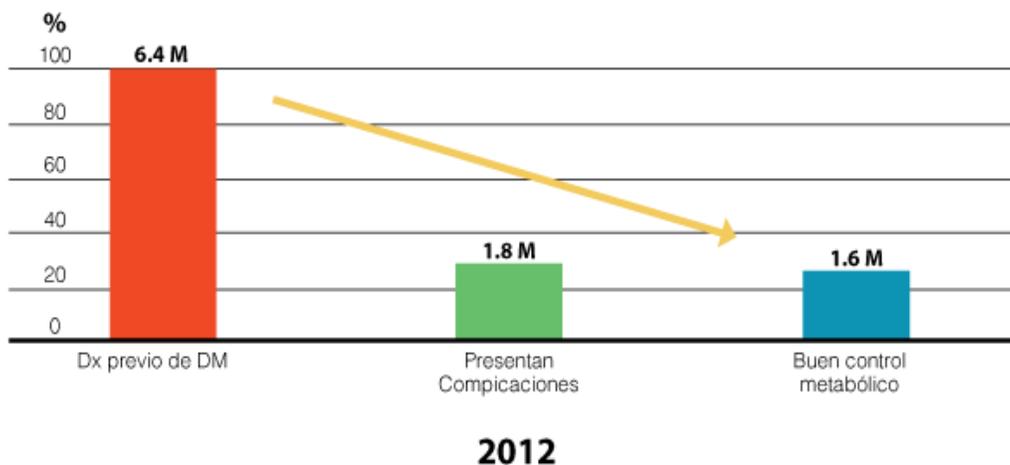
De la proporción de adultos con diagnóstico previo de diabetes (9.2%) el 25% presentó evidencia de un adecuado control metabólico (1 de cada 4 personas, en el 2006 únicamente 5.3% de las personas con diabetes presentó adecuado control). La complicación más reportada fue la visión disminuida (47.6%). el 7% está en riesgo alto (HbA1c entre 7% y 9%) y 49.8% está en riesgo muy alto (HbA1c > 9%) de padecer las complicaciones.

*La NOM 015- SSA2- 2010 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus indica que las mediciones de HbA1c y microalbuminuria deberán realizarse una vez al año.(3)

Situación actual de complicaciones diabéticas en México:

La ENSANUT 2012 identifica a 6.4 millones de diabéticos (9.2 % DE LOS ADULTOS). De este total, el 25% con un buen control metabólico. En el 2006 sólo el 5.3% del total de los diabéticos, tenían un buen control.

En México, los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en el año 2012, muestran que tres de cada cuatro diabéticos, requieren de un mayor control del padecimiento que permita reducir las complicaciones que se presentan a largo plazo, las más frecuentes son disminución de la visión con 47.6% (3 millones) y daño a la retina con 13.9% (889 mil) (ENSANUT 2012).



Fuente: ENSANUT 2012

El 30% de los pacientes presentan complicaciones. Del total de pacientes Diabéticos el 30% (1.9 millones) tienen derechohabencia al

SPSS. Por lo que se refiere a las complicaciones más frecuentes relacionadas con la diabetes, del total de individuos que refieren diagnóstico previo, 47.6% (3 millones) reportaron visión disminuida, 38% (2.4 millones) ardor, dolor o pérdida de sensibilidad en los pies, 13.9% (889 mil) daños en la retina. Por gravedad, 2% (128 mil) reportaron amputaciones, 1.4% (89 mil) diálisis, 2.8% (182 mil) infartos. Del total de 89 mil individuos que reportaron diálisis, 21 mil son afiliados al SPSS, 43 mil derechohabientes del IMSS, y 15.8 mil de otras instituciones de Seguridad Social.

El IMSS tiene 3, 416,643 (cifras de la dirección de información en salud hasta 2013), lo que representa una prevalencia de 8.09 (IMSS 2014).

RETINOPATÍA DIABÉTICA

Definiciones o conceptos

La retinopatía diabética es una complicación microvascular crónica específica de la diabetes, que afecta los vasos de la retina.

Aspectos epidemiológicos

La retinopatía diabética es una causa importante de pérdida visual en adultos, con consecuencias médicas, sociales, y financieras significativas; es la causa más frecuente de casos nuevos de ceguera entre los 20 y los 74 años. Así pues, el edema macular diabético y la retinopatía diabética proliferativa son la principal causa de pérdida visual.

En los pacientes con diabetes tipo 2, cerca del 20% presenta un grado significativo de retinopatía en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Existe evidencia de que la retinopatía comienza a desarrollarse al menos 7 años antes del diagnóstico clínico de la diabetes mellitus tipo 2

Los estudios epidemiológicos y los ensayos clínicos han demostrado que el control óptimo de la glucosa en sangre, presión arterial, y lípidos en sangre pueden reducir el riesgo de desarrollar retinopatía y retardar su progresión. (4)

Se ha demostrado que el diagnóstico y el tratamiento oportuno de la retinopatía diabética reducen el riesgo de pérdida de la visión en 50%

Las lesiones suelen aparecer a partir de los 10 años del diagnóstico de la diabetes tipo I, mientras que en los pacientes con diabetes tipo II hay lesiones visibles en el momento del diagnóstico hasta en el 30% de los pacientes, lo que significa que la enfermedad ha evolucionado varios años sin ser diagnosticada.

En muchos países, la RD es la causa más frecuente de ceguera evitable en adultos en edad laboral. Un estudio de metaanálisis global reportó que 1 de cada 3 (34,6%)

tenía algún tipo de RD en los EE.UU., Australia, Europa y Asia. También se observó que 1 de cada 10 (10,2%) sufría de RD que amenaza la visión, es decir, RDP y/o EMD. En la población diabética del mundo de 2010, más de 92 millones de adultos tenían algún tipo de RD, 17 millones tenía RDP, y 20 millones tenía EMD y 28 millones con RD que amenaza la visión. (4)

La detección precoz de la RD resulta fundamental para evitar la ceguera. La Asociación Americana de Diabetes y la Academia Americana de Oftalmología afirman que, si se siguen adecuadamente las pautas de tamizaje y se trata oportunamente a los pacientes, la reducción del riesgo de ceguera se sitúa entre 12% y 28%. (5)

Factores de riesgo

- **Duración de la Diabetes:** Hay una relación directa de mayor Retinopatía Diabética en función de la duración o antigüedad de la Diabetes Mellitus. En las Formas Tipo I es excepcional antes de los primeros 5 años; sin embargo se dice que el 90% de los pacientes con Diabetes Mellitus tienen alguna forma de Retinopatía después de 20 años de iniciada. El paciente con Diabetes Mellitus tiene 25 veces más riesgo de ceguera que un paciente sano.
- **Control Metabólico:** Si bien un buen control metabólico de la Diabetes Mellitus no previene totalmente la aparición de la Retinopatía Diabética al menos reduce su incidencia; asimismo un estricto control metabólico reduce la progresión de formas no proliferativas a proliferativas. De lograr un buen control al menos por 3 años continuados, se reduce también la necesidad de utilizar el Láser y se preserva una mejor visión.
- **Elevación de Lípidos en sangre:** Los riesgos de baja visual y enfermedades cardiovasculares existe mayor riesgo de exudados lipídicos en relación directa en paciente con altos niveles de lípidos en sangre. Su corrección adecuada con fármacos, disminuye la incidencia de baja visual y también de enfermedades cardiovasculares obstructivas.
- **Hipertensión Arterial:** Se ha demostrado una asociación entre el nivel de la presión arterial (independiente de la duración de la Diabetes Mellitus y de un deficiente control metabólico) y baja visual. La hipertensión arterial agrava el Edema macular.
- **Nefropatía:** En pacientes con Retinopatía Diabética avanzada e hipertensión arterial, la enfermedad microvascular del riñón se ha encontrado en el 92% confirmada por estudio de biopsia renal, aunque hay casos donde hay discordancia de esta relación. Los pacientes con proteinuria tienen una prevalencia de 3 veces más edema macular y formas de retinopatía proliferativa; aunque este hecho es más evidente en formas de Diabetes Mellitus tipo I, de ahí que la exigencia a una vigilancia más estrecha del Fondo de Ojo en esos casos.

-
- Embarazo: Las mujeres diabéticas tipo I embarazadas tienen un riesgo de progresión de Retinopatía Diabética de 2 a 3 veces mayor que las pacientes tipo I no embarazadas. Las pacientes con Diabetes Mellitus y un Fondo de Ojo normal al inicio de su embarazo no presentan este riesgo, no así quienes inician en el embarazo ya con alguna forma de Retinopatía Diabética. (6)

Generalidades

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 hematorretiniana 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. A las células endoteliales las rodean la membrana basal y los pericitos, que confieren estabilidad a esta estructura.

La retinopatía diabética (RD) es la complicación microvascular más frecuente, la prevalencia se incrementa con la duración de la diabetes. El edema macular diabético (EMD) es más frecuente en la diabetes tipo 2, ocurre en aproximadamente 7,5% de los pacientes diabéticos y es la principal causa de ceguera en el mundo industrializado. (7)

Fisiopatología

El desarrollo y la evolución de la retinopatía diabética son secundarios a una compleja interacción de varios factores que pueden agruparse en bioquímicos, hemáticos, fisiológicos, endocrinos y anatómicos.

Dentro de los cambios bioquímicos, la vía del sorbitol ha sido una de las más estudiadas, implicándola como causal de las lesiones iniciales de retinopatía diabética. La aldosa reductasa es una enzima que convierte a los azúcares presentes en concentraciones elevadas en sus respectivos alcoholes, así la glucosa se convierte en sorbitol, después de éste se convierte en fructuosa por medio de deshidrogenasa de sorbitol, y la galactosa se convierte en dulcitol.

La concentración intracelular de sorbitol, dulcitol y fructuosa se eleva y por ello también se aumenta la presión osmótica, favoreciendo la difusión del agua al interior de la célula y el desequilibrio hidroelectrolítico.

La aldosa reductasa se encuentra en concentraciones elevadas en las células epiteliales del cristalino y los pericitos retinianos. Algunos investigadores sugieren

que el daño en la retinopatía diabética es mediado por la aldosa reductasa, y algunos estudios revelan que los inhibidores de esta enzima evitan la formación de cataratas, el engrosamiento de la membrana basal y la pérdida de los pericitos.

Los cambios hematológicos en pacientes diabéticos afectan a los eritrocitos y a las plaquetas. Existe un aumento en la agregación de los eritrocitos que parece condicionado por el nivel de control metabólico y los elevados niveles de proteínas plasmáticas. El eritrocito además pierde su capacidad de formación fisiológica para pasar a través de los capilares retinianos. Los eritrocitos rígidos dañan las células endoteliales y alteran y obstruyen el flujo sanguíneo. La capacidad de deformación del eritrocito disminuye en relación con el grado de retinopatía y está disminuida en pacientes con retinopatía proliferativa. Se ha informado que existe adhesión y agregación plaquetaria anormal en los pacientes diabéticos, lo cual causa oclusiones capilares focales e isquemia retiniana, que a su vez contribuyen al desarrollo de la retinopatía diabética.

Los vasos retinianos, incluidos los capilares, normalmente son impermeables a las moléculas grandes. En contraste, la pared de los vasos retinianos en los pacientes diabéticos sufre los efectos de una circulación alterada. El rozamiento es superior al normal e interacciona con la célula endotelial, que ya presenta algunas alteraciones bioquímicas y la sigue lesionando hasta hacerla desaparecer. Este cambio estructural aumenta la permeabilidad de los vasos, sobre todo en el ámbito capilar, provocando la salida de plasma, proteínas, carbohidratos y lípidos.

Dentro de los cambios anatómicos, el engrosamiento de la membrana basal microvascular es un hecho ampliamente observado en los pacientes diabéticos. La membrana basal se engruesa y posteriormente presenta vacuolación y depósitos de colágeno fibrilar. Se ha mencionado la vía del sorbitol, la síntesis de glucoproteínas y la glicación del colágeno como mecanismos que podrían influir en este proceso. Los pericitos se sitúan en el espesor de la membrana basal del capilar y rodean en parte o en su totalidad a las células endoteliales. En la retina normal existe aproximadamente el mismo número de células endoteliales y pericitos. Algunos autores consideran la pérdida selectiva de pericitos en los capilares de la retina como un hallazgo histológico patognomónico de retinopatía diabética. Se desconoce el mecanismo que explica la pérdida selectiva de pericitos, aunque se ha relacionado con la vía del sorbitol.

Los microaneurismas son anomalías vasculares características pero no patognomónicas de la retinopatía diabética; son la manifestación clínica que puede detectarse en forma más temprana, y su desarrollo se asocia con áreas de oclusión capilar.

El mecanismo de formación de microaneurismas no se ha determinado, pero se piensa que la pérdida de pericitos debilita la pared capilar. Las dilataciones capilares se desarrollan en sitios de pérdida de pericitos, con desaparición de las uniones endoteliales y daño a la barrera hematorretiniana. Las dilataciones pueden ser saculares o fusiformes y generalmente miden de 20 a 100 micras. Los

microaneurismas inicialmente aumentan de tamaño, después disminuyen por engrosamiento de la pared vascular y finalmente se ocluyen. Pueden sangrar (en tal caso, causan hemorragias retinianas) o filtrar lipoproteínas que se acumulan en la capa plexiforme (lo cual da lugar a exudados duros que adoptan diferentes formas). Si la macula se compromete, la visión central queda amenazada.

En 1954 Michaelson fue el primero en proponer que la retina hipóxica producía un factor vasoproliferativo que se difunde por vía sanguínea induciendo neovascularización. Las moléculas angiogénicas más importantes son los polipéptidos, como el factor de crecimiento de fibroblastos alfa y beta, factor de crecimiento del endotelio vascular y factor transformador del crecimiento.

El factor de crecimiento del endotelio vascular aumenta de forma importante en respuesta a la hipoxia y a la isquemia. Los niveles de factor de crecimiento del endotelio vascular aumentan en el vítreo de ojos con neovascularización retiniana secundaria a retinopatía diabética proliferativa.

El factor transformador de crecimiento es producido por los pericitos y por las células maculares lisas; se activa por la interacción con las células del endotelio vascular. Recientemente el factor transformador del crecimiento demostró participar en la fibrosis en casos de vítreo de retinopatía proliferativa. La concentración de dicho factor es tres veces mayor en casos de vítreo de retinopatía proliferativa moderada a grave, en comparación con los casos que no la tienen.

La microangiopatía y la oclusión capilar son los fenómenos que sustentan la patogénesis de la retinopatía diabética. Juntos favorecen la filtración microvascular y la ruptura de la barrera hematorretiniana, resultando en hemorragia retiniana, exudados y edema, así como el desarrollo de edema macular, además la oclusión microvascular y la isquemia dan como origen a las manchas “cotonosas”, cambios capilares, puentes (shunts) arteriovenosos y neovascularización. Un incremento en el nivel de VEGF (factores de crecimiento vascular endotelial) es probablemente uno de los principales factores angiogénicos implicados en la patogénesis de la retinopatía diabética.

Varias vías bioquímicas se han propuesto en asociación con la hiperglucemia y las complicaciones microvasculares. Estas incluyen la acumulación de poliol, la formación de productos terminales de glicolización avanzada (AGE), estrés oxidativo y activación de proteincinasa C (PKC). Se cree que estos procesos modulan el proceso patológico a través de efectos sobre el metabolismo celular, la señalización y los factores de crecimiento.

Vía de los polioles

La vía de los polioles del metabolismo de la glucosa comienza a activarse cuando los niveles de glucosa intracelular se elevan de manera anormal. La aldosa reductasa entonces se activa, enzima que reduce la glucosa en sorbitol usando

NADPH como cofactor, el sorbitol se metaboliza a fructosa por la sorbitol deshidrogenasa que usa NAD⁺ como cofactor.

El sorbitol es un alcohol, polihidroxiado y fuertemente hidrofílico, por lo tanto no se difunde con facilidad a través de las membranas, por lo que se acumula intracelularmente con posibles consecuencias osmóticas.

La fructosa producida por la vía de los polioles puede ser fosforilada en fructosa-3-fosfato, la cual se rompe en 3-deoxiglucosona; ambos componentes son poderosos agentes glucosilantes que entran en la formación de productos terminales de glucosilación avanzada (AGE)

El uso de NADPH por la aldosa reductasa puede resultar en menor cofactor disponible para la glutatión reductasa, la cual es crítica para mantener el almacén intracelular de glutatión-reductasa. Esto puede reducir la capacidad de las células para responder al estrés oxidativo. Puede ocurrir un incremento compensatorio en la actividad de la vía alterna de la glucosa monofosfato, el principal proveedor de NADPH celular.

El uso de NAD por la deshidrogenasa de sorbitol favorece un incremento en el índice de NADH/NAD⁺ lo cual se ha denominado “seudohipoxia” y asociado a múltiples cambios metabólicos y señalización, conocidos como función celular alterada.

Se ha propuesto que el exceso de NADH puede convertirse en sustrato para la NADH oxidasa, y este podría ser un mecanismo para la generación de especies oxidantes intracelulares. Por lo tanto, la activación de la vía de los polioles puede alterar la ionicidad intracelular, generar precursores AGE, y exponer a las células a estrés oxidativo, probablemente a través de disminuir las defensas antioxidantes y la generación de especies oxidantes, pudiendo iniciar múltiples mecanismos de daño celular. Las células ganglionares retinianas, las células de Muller y los pericitos vasculares además de las células endoteliales están provistas de aldosa reductasa. De aquí que estos tipos celulares estén expuestos a la activación de la vía de los polioles en la diabetes. Son también las células que manifiestan los cambios o daño mejor conocidos en la diabetes.

Daño oxidativo

El estrés oxidativo es un proceso caracterizado por un desequilibrio bioquímico entre la producción de radicales libres (o especies reactivas de oxígeno) con respecto a los antioxidantes, con implicaciones en la homeostasis del organismo por daño a nivel celular, tisular y sistémico. El estrés oxidativo ha sido relacionado con más de 100 enfermedades crónico degenerativas, entre las que están la aterosclerosis, el cáncer, la artritis reumatoide y por supuesto la diabetes mellitus. Químicamente un radical libre se define como un átomo o molécula que en su último orbital presenta un electrón no apareado, por lo que es una especie altamente inestable, y reactiva y precisa de obtener el átomo que le falta de las moléculas vecinas, y dependiendo de dónde y cuánto se genere puede estabilizarse tomando

el electrón que requiere de las biomoléculas próximas a él; si esto no sucede, puede afectar la fisiología de las células al oxidar a los lípidos de la membrana, a los carbohidratos, a las proteínas, e incluso al DNA, lo cual sería uno de los mecanismos de daño.

La hiperglucemia puede favorecer el estrés oxidativo y la formación de especies reactivas de oxígeno, favoreciendo el daño vascular. La formación de especies reactivas de oxígeno (radicales libres) puede resultar de la autooxidación de la glucosa, la glucosilación no enzimática de las proteínas, el incremento en el flujo a través de la vía de los polioles y la producción de prostanoïdes.

Activación de proteincinasa

Existe un incremento en la evidencia de que la activación de la PKC esta relacionada con la disfunción microvascular inducida por hiperglucemia en la diabetes.

La activación de la proteincinasa (PKC) resulta en numerosos cambios celulares, incluyendo un incremento e la expresión de las proteínas de la matriz como son la colágena y la fibronectina, y un incremento en la expresión de un potente mediador vasoactivo como es la endotelina. Los cambios que se observan son engrosamiento de la membrana basal, incremento de la permeabilidad vascular retiniana, y alteraciones en el flujo sanguíneo retiniano. Aunque la actividad de múltiples isoformas de PKC está incrementada en los tejidos vasculares en la diabetes (alfa, beta1, beta2, y epsilon), los estudios sugieren que la isoforma PKC-B2 es la que preferencialmente media las complicaciones patológicas asociadas con la hiperglucemia.

Más allá, la PKC-beta ha mostrado ser un componente integral de la señalización celular para los VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) importantes mediadores de la neovascularización secundaria a isquemia retiniana y al edema macular diabético.

Factores de crecimiento

Los VEGF son una familia de proteínas que además de ser uno de los principales factores angiogénicos implicados en la patogénesis de la retinopatía diabética, son también mitogénicas para las células endoteliales vasculares, incrementando así la permeabilidad vascular. Normalmente el VEGF es importante en el desarrollo vascular fetal, con una disminución de los niveles al nacimiento. Sin embargo, se ha registrado un incremento en la expresión de VEGF en la retinopatía diabética. Además se ha demostrado que el VEGF está regulado por hipoxia, por lo que se observa un incremento en los niveles de VEGF en el vítreo, asociado con un incremento en la isquemia retiniana.

Existe mayor evidencia de que la inhibición de la PKC beta puede prevenir los efectos de aumento en la permeabilidad y neovascularización del VEGF.

En resumen, la alteración de la circulación capilar es la causa de edema y proliferación vascular. En la retina del paciente diabético se encuentra invariablemente engrosamiento de la membrana basal de los capilares y la pérdida de pericitos que, junto con el aumento de la viscosidad sanguínea, la agregación plaquetaria y la rigidez de los eritrocitos, resulta en aumento de la permeabilidad en algunos capilares y oclusión en otros, dando origen a todas las manifestaciones clínicas que se derivan de éstos fenómenos. (8)

SCREENING

Adultos con Diabetes mellitus 1 deberían de realizarse un examen oftalmológico después de 5 años posterior al diagnóstico de diabetes.

Pacientes con diabetes mellitus 2 el examen oftalmológico se debe realizar en el momento que se diagnostique diabetes mellitus.

En caso de que no se diagnostique retinopatía diabética el examen oftalmológico debe realizarse una vez al año por el especialista. (9)

CAMBIOS PRECLÍNICOS

Pasan años, más de 10, 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. Se pierde la capacidad autorregulación del flujo vascular.

CAMBIOS CLÍNICOS POR PÉRDIDA DE LA INTEGRIDAD DE LA BARRERA:

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 requiere un examen biomicroscópico minucioso en la lámpara de hendidura o métodos complementarios como la retinofluoresceinografía (RFG) o la tomografía de coherencia óptica (OCT).

Exudados duros

Cuando la barrera está 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 involucrar la fovea.

CAMBIOS CLÍNICOS POR ALTERACIÓN DE LA PARED VASCULAR

:

Cuando la alteración metabólica persiste en el tiempo, se producen cambios más severos: 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.

Microaneurismas

La pared de los vasos se distiende en algunas zonas, generando dilataciones aneurismáticas muy pequeñas. 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 fovea y reduce bruscamente la agudeza visual.

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.

Maculopatía isquémica

Se denomina así al cierre de los capilares adyacentes a la fovea. Cambios clínicos por proliferación de vasos neoformados

:

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. En el ojo diabético este proceso resulta devastador. 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 hialoide 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.

Neovascularización

Los neovasos se pueden ver con el oftalmoscopio ubicados en el disco papilar o extradiscal, por fuera de la papila. 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.

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 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.

CAMBIOS CLÍNICOS PRODUCIDOS POR FIBROSIS Y RETRACCIÓN INTRAVÍTREA:

La presencia de sangre en el vítreo con todos sus elementos formes 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 porque de la pérdida de visual severa.

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) (10)

Edema macular

La mácula es la porción central de la retina, donde radica la visión fina. El edema macular es la manifestación clínica de la microangiopatía diabética en esta área de la retina. El edema macular diabético es una de las formas más graves de la retinopatía diabética que amenazan la visión central por lo que es muy importante clasificarla de forma adecuada y poder ofrecer tratamiento en los casos que así lo ameriten. El edema macular puede ir acompañado de diferentes grados de retinopatía diabética en la retina ecuatorial y periférica.

El edema macular clínicamente significativo se define como el engrosamiento retiniano a menos de 500 micras del centro que puede o no estar acompañado de exudados duros, o bien una zona de engrosamiento retiniano que abarque más de un diámetro papilar y que parte de esta zona esté a menos de un diámetro papilar del centro de la mácula. (8)

CLASIFICACION

De acuerdo con los resultados de los grandes estudios multicéntricos, la prevención de la ceguera por RD pasa por la realización de revisiones periódicas del fondo de ojo de los pacientes diabéticos de manera que puedan ser tratadas a tiempo. Esto exige el empleo de criterios homogéneos de clasificación y tratamiento de la RD. (11)

Se desarrolla una clasificación simplificada para evaluar el estado del fondo de ojo y con ello, definir el manejo, tratamiento y controles de un paciente, considerando las sugerencias del Consejo Internacional de Oftalmología. (12)

Tabla 1. Clasificación clínica internacional de retinopatía diabética (RD).

Grado	Hallazgos en fondo de ojo
Ausencia retinopatía	Sin alteraciones
RD no proliferativa leve	Presencia de microaneurismas
RD no proliferativa moderada	Microaneurismas asociados a menos de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes, exudados duros, exudados algodonosos y arrosamiento venoso en sólo un cuadrante
RD no proliferativa severa	Microaneurismas junto a uno de los siguiente hallazgos: - Hemorragias intrarretinianas severas en cada uno de los 4 cuadrantes - Arrosamiento venoso en 2 ó más cuadrantes Anomalías microvasculares intrarretinianas en un cuadrante o más
RD no proliferativa muy severa	Microaneurismas junto al menos 2 de los hallazgos anteriores
RD proliferante	Neovascularización y/o hemorragia vítrea y/o prerretiniana

DIAGNÓSTICO

Muchas técnicas son usadas en la detección de la retinopatía diabética. Incluyendo la oftalmoscopia directa e indirecta, la fluorangiografía, la fotografía de fondo basada en película a color digital y fotografía de campo único digital a color o monocromática con dilatación o sin dilatación de la papila.

El que se considera el estándar de oro en la detección de retinopatía diabética definido por el grupo ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) es el estudio con fotografías de fondo de ojo a color, estereoscópicas de siete campos estandarizados (SSF). Aunque éste estudio es exacto y reproducible, es una labor intensa que requiere fotógrafos hábiles, un equipo de lectores, un equipo de fotografía sofisticado y un proceso de filmación y archivo.

La oftalmoscopia es la técnica más comúnmente usada para monitorear la retinopatía diabética. Sin embargo, la oftalmoscopia sin dilatación, especialmente

por no oftalmólogos, tiene poca sensibilidad, comparada con el estudio ya descrito de siete campos estandarizados. En condiciones clínicas típicas, la oftalmoscopia directa por no oftalmólogos tiene una sensibilidad de menos de 50% para la detección de retinopatía proliferativa.

Existe también la fotografía de campo único que tiene gran sensibilidad, este estudio no sustituye el examen oftalmoscópico de un oftalmólogo experimentado, sin embargo, existe evidencia de estudios comparativos bien diseñados de que la fotografía de fondo de campo único puede ser una herramienta útil en la evaluación inicial de la retinopatía diabética para identificar pacientes con retinopatía diabética y para ser referidos para evaluación y manejo oftalmológico. Su efectividad está demostrada por su fácil uso (solo requiere una fotografía), costo, conveniencia y habilidad para detectar retinopatía.

PREVENCIÓN Y EDUCACIÓN

De acuerdo a la GPC de latinoamerica las medidas de prevención y educación son:

Debe difundirse a la población en general:

- La diabetes conlleva un riesgo real de ceguera.
- El control metabólico estricto es esencial para evitar la pérdida visual
- La retinopatía diabética es asintomática y se detecta por un fondo de ojo, siendo esencial un examen anual de la retina.
- El tratamiento ayuda a preservar visión útil.
- El oftalmólogo debe evaluar, clasificar y tratar una RD.

La prevención de una retinopatía diabética, en un paciente con diabetes, tiene tres niveles:

a. 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. El paciente diabético debe mantenerse interesado y educado en el cuidado de su enfermedad. Es su responsabilidad cuidarse, llevando una dieta adecuada, usando sus medicamentos y con un régimen de ejercicio adecuado a su edad y condición. La educación de la familia es de suma importancia en lograr estas metas. La educación sanitaria incluye reducir el sobrepeso con actividad física, así como asegurar fondo de ojo periódico considerando que cualquier diabético puede presentar una RD y que la visión no sirve como referencia.

b. La prevención secundaria

Es detectar y tratar una retinopatía en forma precoz para evitar que comprometa la visión, mejorando la cobertura del tamizaje a todo paciente diabético registrado y asegurando un tratamiento precoz con láser. Es urgente la educación y entrenamiento de todo el personal médico y paramédico involucrado, en insistir en revisiones oftalmológicas periódicas.

c. La prevención terciaria

Considera restaurar la visión perdida, manejando un edema macular clínicamente significativo o una hemorragia vítrea o considerar la ayuda de visión subnormal en una rehabilitación posterior. (12)

INTERVENCION PRIMARIA

Existe fuerte evidencia de que el control estrecho de la glucemia reduce la incidencia y la progresión de la retinopatía diabética. Para la Diabetes tipo I el estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) muestra que por cada decremento de 10% en el nivel de la HbA1c, se reduce el riesgo de 39% y este efecto benéfico persiste tiempo después del periodo de control intensivo. En la Diabetes tipo 2 el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) muestra que por cada decremento del 10% de los niveles de HbA1c se reduce el riesgo de eventos microvasculares, incluyendo la retinopatía diabética a 25% (8)

La mejor opción para la retinopatía diabética, es la prevención. Un control adecuado de los niveles de glucosa en sangre y de la hipertensión, una dieta sana, hacer ejercicio y buena educación sanitaria del paciente diabético son los elementos esenciales que pueden prevenir o demorar la aparición de la retinopatía diabética.

Los estudios DCCT y el UKPDS2 realizados en pacientes diabéticos tipo 1 y 2, han demostrado claramente la importancia del control glicémico bajo tratamientos intensivos en la prevención y estabilización de la retinopatía diabética.

El seguimiento de la glicemia ha de realizarse en base a los niveles de HbA1c por ser un parámetro de la glucemia media en las cuatro a seis últimas semanas. Desde el punto de vista oftalmológico, la prevención secundaria se basará en una detección temprana de la retinopatía y un adecuado seguimiento. De acuerdo a la Academia Americana de Oftalmología la frecuencia de revisiones del fondo de ojo deberá ser al momento del diagnóstico de la DM en los diabéticos tipo 2 y en los tipo 1 después de tres a cinco años de su diagnóstico y la norma será una revisión anual. (13)

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Hasta el año 2009, cuando el Comité Internacional de Expertos, conformado por representantes de la American Diabetes Association(ADA), la European Association for the Study of Diabetes(EASD) y la International Diabetes Federation (IDF), aprobó la hemoglobina A1C (HbA1c) como criterio de diagnóstico de diabetes (14) e inmediatamente después, la ADA, uno de los órganos más representativos a nivel mundial en la diabetología, en la revisión de los “Estándares de Cuidado Médico en Diabetes”, correspondiente al año 2010, al incorporarla por primera vez como criterio de diagnóstico de la diabetes (15);

Anteriormente, desde el consenso de 1997, el diagnóstico de esta enfermedad se fundamentaba en el valor de la glucemia en ayunas (mayor de 126 mg/dL, en dos ocasiones) o en la prueba de tolerancia a la glucosa, tras la ingesta de 75 gramos de glucosa, (mayor de 200 mg/dL, en dos ocasiones), o en el caso de presentar un valor superior a 200 mg/dL, en cualquier momento del día, y síntomas compatibles de diabetes (como poliuria, polidipsia o pérdida de peso), criterios que se habían consensuado con base en los resultados de estudios epidemiológicos, en los que se había observado un incremento en el desarrollo de retinopatía a largo plazo, como una de las primeras manifestaciones relacionadas con la enfermedad

A este uso, se le adiciona ahora una nueva indicación, la HbA1c a partir del momento en que la prueba fue mejorando el desempeño analítico y se difundió su conocimiento, rápidamente se convirtió en el “estándar de oro” para evaluar la respuesta al tratamiento instalado (16) y así lo ha ratificado en los últimos años la ADA (17) y los demás organismos internacionales relacionados con el manejo de la diabetes, como la Canadian Diabetes Association, la American Diabetes Association, la European Society of Cardiology y la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), en nuestro medio, sólo para enunciar algunos ejemplos.

Definición

La hemoglobina glicada o glicohemoglobina, más conocida con la sigla HbA1c, hemoglobina A1C o simplemente A1C, de acuerdo con la definición de la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) es un término genérico que se refiere a un grupo de sustancias que se forman a partir de reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (HbA) y algunos azúcares presentes en la circulación sanguínea (18). Para una mejor comprensión del proceso de glicación es importante aclarar algunos aspectos fundamentales del eritrocito y de la hemoglobina, su mayor componente, y la relación de éstos con los azúcares presentes en la sangre y contacto con el eritrocito y la hemoglobina.

En condiciones normales el eritrocito vive en la circulación un promedio de 120 días y en el caso de la hemoglobina humana, el mayor componente del eritrocito, está formada por dos dímeros de globina que en el adulto corresponden a la HbA ($\alpha\alpha\beta\beta$), que representa más del 97% de la hemoglobina total, a la HbA2 ($\alpha\alpha\delta\delta$), que comprende menos del 2,5%, y a la hemoglobina fetal (HbF) ($\alpha\alpha\gamma\gamma$), que representa menos del 1% de la cantidad de hemoglobina del adulto. El contacto permanente del eritrocito con otras sustancias, en particular con azúcares como la glucosa, hace que ésta las incorpore a su estructura molecular proporcionalmente con la concentración de estas sustancias en el torrente sanguíneo y durante el lapso de vida de la célula.

En el caso concreto de la HbA1c, como se ha expresado, la HbA constituye el 97% de la hemoglobina del adulto (estado que se alcanza a partir del primer año de vida), a través de los mecanismos de glicación parte de la HbA se convierte en HbA1 y dependiendo del azúcar que incorpore en sus diferentes formas, conocidas con hemoglobinas rápidas, por ser las que primero eluden en los procesos de cromatografía usados para identificarlas, HbA1a, HbA1b y HbA1c, siendo esta última el principal componente (aproximadamente el 80 % de la HbA1). Como resultado de las diferentes reacciones de glicación, la HbA, finalmente se subdivide en dos grandes grupos: la HbA1 que corresponde a la hemoglobina que ha sido fruto de la glicación no-enzimática y la Hb0 (hemoglobina “cero”) que corresponde a la fracción no glicada

HbA1c y su relación con Diabetes

Hay una relación directa entre el porcentaje de la HbA1c y el promedio de glucosa sérica porque la glicación (no la glicosilación) de la hemoglobina es un proceso relativamente lento, no-enzimático, que sucede durante los 120 días de la vida media del eritrocito y que termina en la glicación irreversible de la hemoglobina de los glóbulos rojos hasta su muerte, por lo que se ha dicho que la HbA1c refleja la glucemia media del individuo en los tres a cuatro meses previos a la toma de la muestra.

Como se ha expresado, en la práctica se acepta que la concentración de HbA1c refleja la glucemia media del individuo en los tres a cuatro meses previos a la toma de la muestra; sin embargo, estudios recientes muestran que cuando se tiene un determinado resultado de HbA1c, el 50% de ésta corresponde a la HbA1c formada en el mes previo a la toma de muestra; 25% en el mes previo a esto y 25% restante, esto es, en los meses previos tres y cuatro.

Valores de referencia

Tradicionalmente, se ha definido como valor de referencia, “la media, más o menos dos desviaciones estándar”, siendo para la HbA1c entre 4% y 6%, cifra que puede variar de acuerdo con la tecnología utilizada y la población objeto de estudio.

% de HbA1c	Glucemia media estimada (mg/dL)
5	97 (76–120)*
6	126 (100–152)
7	154 (123–185)
8	183 (147–217)
9	212 (170–249)
10	240 (193–282)
11	269 (217–314)
12	298 (240–347)

* Entre paréntesis el rango de la glucemia media estimada

En el caso de la glucemia y la HbA1c en el diagnóstico de la diabetes, como resultado de múltiples estudios de grandes poblaciones de pacientes con o sin diabetes, a través de todo el mundo, la ADA, siguiendo las recomendaciones del Comité de Expertos Internacionales (14), estableció para el diagnóstico de diabetes los siguientes puntos de corte para la HbA1c siempre y cuando la prueba se haga bajo condiciones claramente establecidas y estrictamente controladas, como se analizará más adelante, los siguientes criterios, dependiendo del objetivo de la prueba: como prueba de diagnóstico o como prueba de seguimiento.

Como prueba de diagnóstico

A partir del reconocimiento por parte del Comité Internacional de Expertos, en el 2009, de la HbA1c como prueba apta para el diagnóstico de la diabetes (14) y su inclusión en la revisión de los “Estándares de Cuidado Médico en Diabetes”, correspondiente al año 2010, como el primer criterio de diagnóstico de la diabetes en individuos asintomáticos o con sospecha clínica o epidemiológica, se han definido los siguientes puntos de corte para la HbA1c, con sus respectivos significados:

- Nivel no diabético: $\leq 5,6\%$; en la práctica descarta el diagnóstico de diabetes;
- Nivel prediabético (riesgo aumentado de diabetes o prediabetes): entre 5,7% y 6,4%;
- Nivel diabético: $\geq 6,5\%$, que es compatible con el diagnóstico de diabetes.

Como prueba de seguimiento

Como se ha expresado, a pesar de las limitaciones analíticas de los primeros años, para la totalidad de los organismos y asociaciones del mundo relacionadas, directa o indirectamente, con el manejo de la diabetes la HbA1c, es el mejor criterio para monitorear el tratamiento instalado y en este sentido, se utilizan los siguientes criterios:

La meta del tratamiento de la diabetes, de acuerdo con la ADA, es llevar la HbA1c a un porcentaje $\leq 7\%$ (15), con lo cual se logra reducir significativamente las complicaciones microvasculares y neuropáticas relacionadas con la diabetes. En caso de no alcanzar este porcentaje se debe revisar y ajustar el plan terapéutico del paciente.

La meta de las guías europeas para la HbA1c es de 7,5%, tanto para la diabetes tipo 1 como para la tipo 2. (19)

La meta de la International Diabetes Federation (IDF) es de 6,5% (20), valor que no parece tener mejores resultados que la meta de la ADA.

La meta del American College of Endocrinology es 6,5%.

La HbA1C en el monitoreo de la Diabetes

La determinación periódica de la HbA1c está ampliamente incorporada a la práctica médica para evaluar el control de la glucemia a largo plazo, ya que como se mencionó, mide la concentración acumulada a lo largo de la vida del eritrocito, esto es por 120 días, y hay consenso en calificar a la prueba como el mejor indicador en el control del diabético y como la mejor manera para prevenir o retrasar el desarrollo de las complicaciones derivadas de la hiperglucemia en el paciente con diagnóstico de diabetes (21).

La frecuencia con la cual se debe medir la HbA1c depende de la evolución del paciente, y en este caso, la ADA recomienda:

La frecuencia recomendada para medir la HbA1c a los pacientes con diabetes es de cada 3 a 6 meses en pacientes con enfermedad estable y sin cambios en el esquema de tratamiento [14]

Medir la HbA1c cada 3 meses en los pacientes en quienes se hagan cambios en el manejo terapéutico o en los cuales no se alcance un nivel de glucemia determinado.

Los objetivos de los indicadores de laboratorio se deben individualizar, a pesar de que la mayoría de los organismos considera una buena meta para los pacientes con diabetes tipo 2, una HbA1c menor a 7% para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares, y complicaciones macrovasculares.

V. JUSTIFICACIÓN

La retinopatía diabética es una complicación crónica y específica de la diabetes mellitus y tiene una prevalencia del 31.5% en México. Es la causa más frecuente de ceguera entre la población en edad productiva a nivel mundial. Las formas de retinopatía que amenazan la visión son el edema macular clínicamente significativo (EMCS) y la retinopatía diabética proliferativa (RDP); ambas pueden tratarse eficazmente mediante fotocoagulación en etapas tempranas, lo cual reduce la incidencia de pérdida visual en un 50% o más.

Esta complicación es cada vez más frecuente y predomina en pacientes cada vez más jóvenes; esto trae como consecuencia incremento en los casos de pensión por invalidez, lo que incrementa la carga económica.

Podemos estimar que la Retinopatía Diabética en la población derechohabiente representa un grave problema de salud visual, por otra parte es conveniente exponer además la falta de control de los factores de riesgo de la población diabética, lo que incrementa el riesgo a desarrollar la enfermedad y consecuentemente ceguera.

Estudios realizados en población del Distrito Federal reportaron que la proporción de diabéticos con EMCS que presentan deficiencia visual en el momento del diagnóstico es del 69.4%. Hay evidencia de que la retinopatía diabética se está diagnosticando en etapas muy avanzadas, en los que el tratamiento por cirugía con láser ya no es suficiente para tratar la enfermedad, y la posibilidad de conservar una visión útil resulta menor a la esperada, por la referencia tardía.

Es evidente que esta complicación secundaria a diabetes mellitus tiene un gran impacto en el ámbito personal, y social, además de económico al incrementar el consumo de recursos materiales y financieros en las instituciones de la salud, por lo que es indispensable diagnosticar a etapas temprana la retinopatía diabética y como resultado mantener, la calidad de vida y la independencia de este grupo vulnerable.

A través de estudios científicos en laboratorios y en varias instituciones se está buscando mejores maneras para detectar, tratar y prevenir la pérdida de la visión en las personas con diabetes.(22)

En la UMF 21 no se han realizado estudios de investigación en donde se relacione la hemoglobina glucosilada con la Retinopatía Diabética, por este motivo y por lo anteriormente comentado se realiza el presente estudio para determinar la asociación existente entre niveles de hemoglobina glucosilada y presencia de retinopatía diabética en la población mexicana adscrita a la Unidad de Medicina Familiar N. 21 mediante la medición de niveles de hemoglobina glucosilada y revisión oftalmológica al momento del estudio, con la finalidad de realizar

intervenciones preventivas y referir de manera oportuna al servicio de oftalmología para que el derechohabiente reciba un tratamiento oportuno.

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a estudios epidemiológicos a nivel mundial y en México la prevalencia de diabetes mellitus ha incrementado, asociándose a su vez a un aumento de complicaciones destacando la retinopatía diabética. La Retinopatía diabética es la principal causa de ceguera en edad adulta, la cual se presenta secundario a un mal control glucémico y está asociada a múltiples factores de riesgo.

La Retinopatía diabética tiene un gran impacto en el ámbito personal, en la calidad de vida del paciente, en su independencia, en el ámbito social y económico, debido a los costos a nivel institucional así como las secuelas que puedan presentar, por lo que es primordial identificar oportunamente a pacientes que tengan riesgo elevado de presentar esta complicación diabética.

Hay evidencia de que el control estrecho de la glucemia reduce la incidencia y progresión de la retinopatía diabética basándose en los niveles de hemoglobina glucosilada y el tiempo de evolución de la diabetes mellitus.

VII. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre niveles de hemoglobina glucosilada y presencia de retinopatía diabética?

VIII. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar si los niveles séricos de hemoglobina glucosilada tienen una asociación en el desarrollo de retinopatía diabética.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar si a mayor nivel de hemoglobina glucosilada mayor es el riesgo de presentar retinopatía diabética

IX. HIPÓTESIS

HIPOTESIS ALTERNA

- Existe asociación entre los niveles de HbA1c y la presencia de Retinopatía Diabética.

HIPÓTESIS NULA

- **NO** Existe asociación entre los niveles de HbA1c y la presencia de Retinopatía Diabética.

X. MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo y Características del Estudio:

Se planea realizar un estudio Transversal, Descriptivo, Analítico en pacientes hombres y mujeres de 40 a 89 años de edad derechohabientes de la UMF21 diagnosticados con diabetes mellitus 2.

Definición del Universo de Trabajo.

- a) **Lugar de estudio:** El estudio será realizado a pacientes adscritos de la UMF 21.
- b) **Población blanco:** Derechohabientes de ambos sexos diagnosticados con diabetes mellitus 2
- c) **Población de estudio:** Derechohabientes adscritos a la Unidad de medicina familiar n. 21, de ambos sexos que hayan sido diagnosticados con diabetes mellitus 2 y con resultado de Hba1c mayor a 7.5mg/dl.
- d) **Periodo del estudio.**

El estudio se realizará de marzo del 2017 a marzo del 2018..

Fuente de Información:

- Expediente Clínico o Electrónico
- Entrevista personal con los pacientes
- Reporte por laboratorio de Hba1c
- Revisión oftalmológica por especialista experto

XI. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.

Criterios de Inclusión:

- Derechohabientes adscritos a la UMF No. 21.
- Hombres y mujeres de 40 – 89 años de edad diagnosticados con diabetes mellitus 2 sin importar tiempo de evolución, con o sin otras comorbilidades
- Pacientes de consulta subsecuente o de primera vez.
- Pacientes que acepten participar en el estudio.
- Pacientes con nacionalidad mexicana.
- Pacientes con medición de niveles de hemoglobina glucosilada mayores de 7.5 mg/dl
- Pacientes con o sin comorbilidades.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con alguna incapacidad física o mental
- Pacientes que no deseen participar en el estudio
- Mujeres embarazadas.

Criterios de Eliminación:

- Pacientes que hayan fallecido, posterior a la aplicación de la intervención.

XII. TIPO DE MUESTRA

Muestreo:

El muestreo se realizara por la fórmula de muestras finitas del total de pacientes censados por epidemiologia de nuestra unidad, se obtuvo un total de 9,911 pacientes de ambos sexos adscritos a la UMF n. 21 con diagnóstico de Diabetes mellitus 2, del turno matutino y vespertino.

- a) Tamaño de Muestra. Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2 : 9,911.
- b) Tipo de muestreo: Probabilístico. Aleatorio simple.

Fórmula: Para determinar el tamaño de muestra se acudirá al servicio de ARIMAC y Epidemiología para conocer la totalidad de personas portadoras de Diabetes mellitus 2 adscritos a la UMF 21, se determinó por medio de la fórmula de proporciones para una población finita de la siguiente manera:

$$n = \frac{N * Z^2_{\alpha/2} * p * q}{d^2 * (N-1) + Z^2_{\alpha/2} * p * q}$$

Dónde:

N = 9,911 Población de pacientes portadores de Diabetes mellitus 2

$Z^2_{\alpha/2}$ = Área bajo la curva de lo normal para un nivel de confiabilidad de 95% = 1.96.

d = Margen de error de 5% (valor estándar de 0.05)

p = 0.05 Prevalencia estimada

q = 1-0.05 = 0.95

Resolviéndose de la siguiente manera:

$$n = \frac{[9911 * 1.96^2] * [0.05 * 0.95]}{[(0.05)^2 * (9911-1) + [1.96^2 * 0.05 * 0.95]}$$

$$n = \frac{[38,074.09] \times [0.0475]}{[24.775] + [0.1824]}$$

$$n = \frac{1808.519}{24.9574} = 72.46423$$

De una lista de pacientes a quienes se les realizó HbA1c en el mes de marzo y abril 2017 se realizó de manera aleatoria a los 72 pacientes de la muestra

XIII. VARIABLES

- **Variable independiente:**
 - Niveles de Hemoglobina glucosilada
 - Variables sociodemográficas
 - Edad
 - Sexo
 - Tiempo de diagnóstico de DM2

- **Variable dependiente**
 - Presencia de Retinopatía Diabética
 - Ausencia de Retinopatía Diabética

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Presencia de Retinopatía Diabética	La retinopatía diabética es una complicación microvascular crónica específica de la diabetes, que afecta los vasos de la retina	Identificar a los pacientes que tengan posibilidad de presentar Retinopatía Diabética secundario a Hemoglobina glucosilada elevada. Por valoración oftalmológica y revisión del expediente clínico.	Cualitativa	1. Si
			Nominal	2. No

VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Niveles de HbA1C	Grupo de sustancias que se forman a partir de reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (HbA) y algunos azúcares presentes en la circulación sanguínea	Es una manera de determinar cuál fue el nivel promedio de glucosa en la sangre de una persona durante los 2 ó 3 meses previos al análisis. Se obtendrá del expediente clínico y resultados de laboratorio.	Cuantitativa Continua.	En números absolutos con un decimal
Tiempo de Dx hasta la fecha del estudio	Tiempo transcurrido en años desde que se realizó el diagnóstico	Tiempo transcurrido en años desde que se realizó el diagnóstico hasta el momento del estudio. Se obtendrá del expediente clínico y del interrogatorio directo del paciente.	Cuantitativa Discontinua	Número de años expresados en números enteros
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Número de años cumplidos al inicio de la aplicación del instrumento Se obtendrá del expediente clínico y del interrogatorio directo del paciente.	Cuantitativa Discontinua.	Número de años expresados en números enteros.
Sexo	Proviene del Latín: cortar, dividir) originalmente se refiere nada más que a la división del género humano en dos grupos: mujer o hombre	Persona dentro del estudio, hombre o mujer, considerado Fenotípicamente. Se obtendrá del expediente clínico y del interrogatorio directo del paciente.	Cualitativa Nominal	1.Hombre 2.Mujer

XIV. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

METODOLOGÍA. MATERIAL Y MÉTODO

1. El presente estudio se realizó en la Unidad de Medicina Familiar No. 21 del IMSS, Delegación 4 sur de la Ciudad de México durante el periodo comprendido de marzo 2017 a marzo 2018 con el objetivo de determinar la presencia de Retinopatía Diabética en altos niveles de hemoglobina glucosilada, de ambos sexos adscritos a la Unidad de medicina Familiar # 21.
2. Se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema estudiado identificando la importancia que hay al determinar la probabilidad de presentar Retinopatía Diabética con niveles de hemoglobina glucosilada elevada, teniendo un impacto en el ámbito personal, social y económico.
3. Se realizó la estructuración del marco de referencia y el diseño del estudio, solicitando por escrito permiso para obtener la información estadística sobre la población derechohabiente de esta unidad de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus 2.
4. Para iniciar la recolección de datos, los pacientes se seleccionaron con un tipo de muestreo probabilístico aleatorio simple de una lista de resultados de HbA1c.
5. Se utilizó en sistema SIMF para acceder a los resultados de HbA1c y si contaban con valoración oftalmológica en este año, los pacientes que no contaban con valoración oftálmica se localizaron y se enviaron a dicha valoración
6. Se explicó a los pacientes el motivo del estudio, solicitando firmar un consentimiento informado por escrito se realizó una entrevista individual,

utilizando un documento sobre datos sociodemográficos como es la edad y género, así como tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha del estudio.

7. La aplicación de dichos instrumentos se iniciará a partir del mes de Marzo de 2017 y dependerá de la cantidad de pacientes que acudan a este servicio, por lo que su duración de la recolección de información fue de 10 meses.

Recolección de Información:

1. Una vez obtenida la autorización por parte del Comité de Investigación de UMF No. 21, se procedió de la manera más ordenada y respetando los lineamientos éticos a recolectar la información.
2. Una vez recolectada la información, se realizó una base de datos en Excel; estos se analizaron y se presentaron los resultados obtenidos en la investigación en forma de tesina al Director de esta unidad y al departamento investigación en salud de esta unidad.

Procesamiento y presentación de la información

1. Los resultados obtenidos se reportaron en cuadros y gráficos, y se utilizara el programa Excel para el análisis estadístico.

XV. ASPECTOS ÉTICOS

La realización del presente trabajo se adecuó a las recomendaciones para investigación biomédica de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial que establece las normas académicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, Se aplicó un cuestionario previamente realizado el cual contiene datos sociodemográficos del paciente, este cuestionario fue aplicado a pacientes con diagnóstico de Diabetes mellitus 2 que cumplieron con los criterios de inclusión para esta investigación adscritos a la UMF 21 del IMSS perteneciente a la Delegación 4 Sur ubicada en el Distrito federal y se enviaron a interconsulta a oftalmología para determinar la presencia de Retinopatía Diabética, en aquellos pacientes que ya contaban con dicha valoración los datos se corroboraron en el expediente electrónico.

Para que un paciente fuese incluido en el presente estudio, fue indispensable que lo hiciera de manera voluntaria y formalice su aceptación con la firma del consentimiento informado (Ver Anexos), previa información y aclaración de dudas sobre las características de la investigación; proceso realizado por el investigador. En todo momento de la investigación se tomaron las medidas necesarias para respetar la privacidad del paciente (la información del trabajo solo es conocida por los investigadores; se mantendrá en custodia a través del acceso restringido y el uso de códigos para respetar privacidad, estrictamente anónima y respetando los principios fundamentales de respeto a las personas, beneficencia, justicia, no maleficencia).

Los procedimientos propuestos anteriormente están de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y con la declaración Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y Códigos y Normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. Se apega, a las normas y reglamentos institucionales. La seguridad y el bienestar de los pacientes se respetaran cabalmente de acuerdo a los principios contenidos en el código de Núremberg, la declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, el informe Belmonte, el código de reglamentos federales de Estados Unidos Mexicanos.

XVI. RECURSOS HUMANOS Y FÍSICOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Los procedimientos de la investigación fueron efectuados por personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico. La responsabilidad del estudio recae en el investigador principal, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo clínicamente competente.

RECURSOS HUMANOS.

- Pacientes que deseen y acepten participar en estudio
- El propio investigador
- Asesores metodológicos
- Médico especialista en oftalmología.
- Personal de laboratorio

RECURSOS FISICOS Y MATERIALES

- Computadora, papelería de oficina.
- Software Windows vista, paquete estadístico.
- Base de datos.
- Reactivos de HbA1c
- Oftalmoscopio
- SIMF

RECURSOS FINANCIEROS.

Financiado por el propio investigador

XVII. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

No se requiere, ya que es un estudio descriptivo, transversal, observacional.

XVIII. RESULTADOS

La muestra de nuestra población de estudio fue de 72 pacientes.

La prueba estadística que se realizó fue Razón de Momios (Odds Ratio), la cual se utiliza en estudios epidemiológicos transversales, de casos y controles y metaanálisis. Se define como la posibilidad de que una condición de salud o enfermedad se presente en un grupo de población frente al riesgo de que ocurra en otro.

Las medidas de asociación miden la fuerza con la que se relacionan las variables.

En el presente estudio se tienen 72 pacientes con diferentes rangos de niveles de hemoglobina glucosilada, los cuales se dividieron en dos grupos, los que tienen niveles de HbA1c de 7.5% - 9.4% y los que tienen más de 9.5%. Lo que se desea es encontrar si existe asociación entre los niveles de hemoglobina glucosilada y la presencia o ausencia de Retinopatía Diabética.

TABLA 1. RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio	Fecha	Nombre	NSS	Edad	Sexo	Tiempo de Diagnóstico de DM	Hemoglobina glucosilada	Comorbilidad	Retinopatía Diabética
1	10/01/2018	Rosas Sánchez Francisco	0167493460	3	1	5	1	1	2
2	26/04/2017	Tlacuani Vázquez Guillermo	0173534382	3	1	4	2	2	2
3	03/04/2017	Torbio Sánchez Mario	0168486955	3	1	3	2	2	2
4	17/04/2018	Aquiles Rentería Alberto Pablo	3087640997	2	1	5	6	1	2
5	16/02/2018	Pineño Carmona Gloria Guadalupe	0666440072	3	2	6	2	1	2
6	27/04/2017	Juárez Ibañez Silvia	0166490140	3	2	4	3	1	2
7	28/04/2018	González Aparicio María	4209901429	3	2	5	4	2	2
8	24/07/2018	Fonseca de la Cruz María del Carmen	1081510681	3	2	6	2	1	1
9	04/05/2017	Delgadillo de Parra María del Carmen	0160420661	4	2	4	4	1	2
10	05/12/2017	Hernández Correa Mercedes	0176491344	3	2	3	2	2	2
11	24/06/2018	Hernández García Yolanda	4292681165	2	2	3	4	1	2
12	24/03/2017	López Salamanca Baldomero	0174575804	3	1	4	2	2	2
13	24/07/2017	Ángeles Ojeda Felicitas	4298770317	3	2	4	3	1	1
14	06/07/2017	Pérez Rojas Fausto	0178573718	4	1	6	2	1	2
15	04/04/2017	Ponce Torres Blanca Esmeralda	4972521615	3	2	6	6	1	1
16	18/04/2017	Nequiz Mora Josefina	0150251571	5	2	5	1	1	1
17	03/05/2017	Pedroza Pacheco María Angelina	0661431475	4	2	3	1	1	2
18	12/07/2018	Pinzón Estrella Ana	0662460251	4	2	3	1	1	2
19	06/04/2018	Domínguez Villegas Armando	1280635714	2	1	3	3	1	2
20	27/03/2017	Márquez Rodríguez María Guadalupe	0178573718	3	2	3	3	1	2
21	04/03/2017	Caicedón Villa Julia	1101750170	3	2	4	2	1	1
22	16/10/2017	Tarinda Mendoza Francisco Eduar	1078604861	2	1	4	5	2	1
23	29/04/2017	Piña Olvera Roberto	0363430837	4	1	5	1	1	1
24	26/06/2017	Lima y Trejo María Raquel	0162429554	4	2	3	6	2	2
25	27/04/2017	Delgado Cruz María Angelina	0671528403	3	2	4	1	1	2
26	14/03/2017	Arreola Ureña José Luis	6486500194	3	1	2	5	1	1
27	14/03/2017	Garrido Cabrera Nabor	0182651490	2	1	4	3	2	1
28	29/08/2017	Bautista Martínez Dolores	1083661504	2	2	2	3	1	2
29	03/05/2017	Solares Baltazar Rosalino	0163384025	4	1	5	2	1	2
30	01/10/2017	Ramírez Bolaños Francisca Graciela	0174380023	4	2	6	3	1	1
31	02/08/2017	Contreras Edgar Margarita	0162431984	3	2	3	5	1	2
32	24/05/2017	Rodríguez Vázquez María del Carmen	4202841704	3	2	2	3	1	2
33	06/04/2017	Campos Monterrosa Guillermo Alberto	0183540222	3	1	6	4	1	1
34	25/10/2017	Reyes Serrano María del Socorro	0151350810	4	2	6	1	1	1
35	29/10/2017	Arias González Pedro	0166491897	3	1	6	2	2	2
36	29/03/2017	Arellano Becerra Margarita	1082551300	3	2	2	3	1	2
37	17/03/2017	Flores González Gudelia	0165467327	4	2	5	2	1	2
38	27/11/2017	Sánchez Villegas Arturo	3791661164	3	1	4	3	1	2
39	05/04/2017	Hernández Basilio Julia Adela	0669522669	3	2	4	3	1	1
40	10/03/2017	León Villegas Ismael	3098782434	2	1	3	3	1	1
41	10/04/2017	Ramírez Bustos María Luisa	3793740157	2	2	3	3	1	2
42	05/04/2017	Ortiz Carbajal Carlos	7682630008	3	1	4	2	1	2
43	06/06/2017	Sánchez Carpio Margarita	4596660247	2	2	3	2	1	2
44	10/04/2017	Guillén Cancino Blanca Nieves	4293752726	2	2	4	5	2	2
45	08/05/2017	Rodríguez Anaya Javier	0177251511	3	1	4	2	1	2
46	21/03/2017	Rivera Mendoza Margarita	6562391139	3	2	4	2	1	2
47	22/03/2017	Vega Lidia Estrella	0173503222	4	2	4	1	2	1
48	29/03/2017	Carmona Vda Villegas Guadalupe	016622083	5	2	5	2	1	2
49	29/03/2017	Meléndez Cesáreo Pablo	4298793525	1	1	3	5	1	2
50	06/03/2017	García Ochoa Guadalupe	2800821247	3	2	5	6	1	1
51	29/03/2017	Maza Martínez María de Lourdes	0172473543	4	2	5	3	1	2
52	29/03/2017	Benítez Serrato Erik Mauricio	9607840262	1	1	3	4	2	1
53	16/04/2017	Cardona Pureco José Rubén	1164475958	3	1	4	4	1	2
54	08/03/2017	Delgado Baez José Luis Eugenio	1698783528	4	1	4	1	1	2
55	14/04/2017	Martha Guzman Martínez	404840653	3	2	3	1	1	2
56	14/04/2017	Pérez Ortiz Víctor Domingo	1400771284	3	1	4	1	1	2
57	21/04/2017	Diego Barrientos Joel	0179614440	3	1	5	3	1	1
58	21/04/2017	Vázquez Baeza Fernando	0173543777	4	1	5	5	1	1
59	09/03/2017	Quintero Sandoval Carolina	4210920804	3	2	4	1	1	2
60	04/03/2017	Huerta Martínez María Magdalena	0169486921	3	2	4	1	1	2
61	06/06/2017	Beltrán José Luis	0664450343	4	1	4	2	2	2
62	10/03/2017	Colín Rangel Martha Elena Gpe	6481582406	4	2	4	2	1	2
63	11/03/2017	Nequiz Mora Martha Beatriz	7698810299	2	2	3	2	1	2
64	12/04/2017	Roldán Hernández Rosa Avelina	0659380400	2	2	3	2	1	2
65	10/03/2017	Huerta Fernández de Lara Jesús	4203370012	3	1	4	2	2	2
66	14/03/2017	Meza Monroy Oscar	9088630462	3	1	3	6	1	2
67	15/06/2017	Dorantes Martínez María del Carmen	176513498	3	2	4	4	2	1
68	07/06/2017	Palmerín Castillo Ma del Consuelo	9690681359	4	2	5	4	1	2
69	10/03/2017	Hernández Morales Socorro	7586651186	3	2	3	1	2	2
70	16/06/2017	Orozco Cruz Rosa María	2099820950	3	2	6	6	1	1
71	10/03/2017	Segura Moreno Rafael	0160402399	3	1	4	1	1	2
72	10/06/2017	Lázaro Ramón Emeterio	0171554610	3	1	4	2	1	2

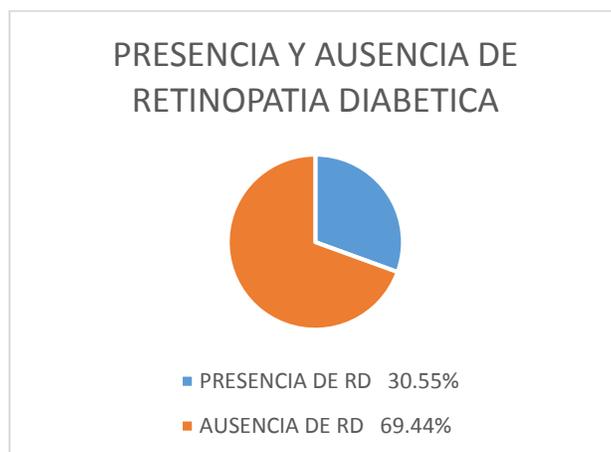
TABLA 2. TABLA DE CONTINGENCIA

	PRESENCIA DE RETINOPATIA DIABETICA	AUSENCIA DE RETINOPATIA DIABETICA	TOTAL
RIESGO MUY ALTO DE RD	a	b	a + b
RIESGO ALTO DE RD	c	d	c + d
	a + c	b + d	N

TABLA 3. SUSTITUIDO POR VALORES

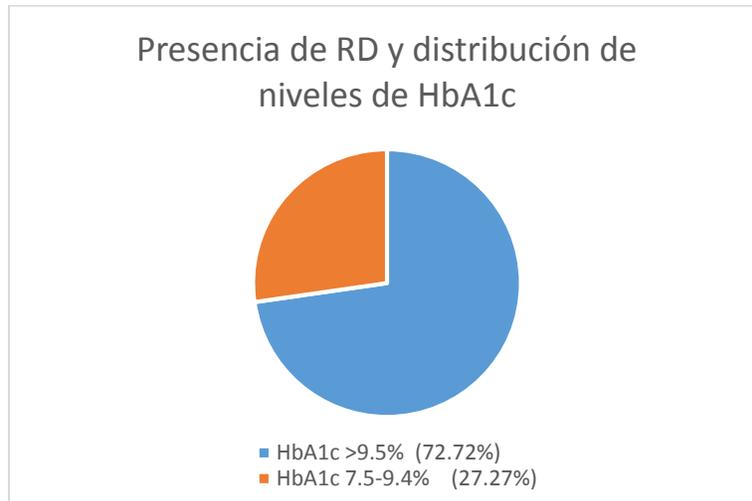
	PRESENCIA DE RETINOPATIA DIABÉTICA	AUSENCIA DE RETINOPATIA DIABÉTICA	TOTAL
HbA1c >9.5	16	20	36
HbA1c 7.5-9.4	6	30	36
	22	50	72

GRAFICA 1. PRESENCIA Y AUSENCIA DE RETINOPATIA DIABÉTICA



De los 72 pacientes estudiados en este estudio, el 30.55% padece Retinopatía Diabética

GRAFICA 2. PRESENCIA DE RETINOPATIA DIABÉTICA Y DISTRIBUCIÓN DE NIVELES DE HbA1c



De los pacientes con Retinopatía Diabética el 72.72% tienen niveles de HbA1c mayores de 9.5%.

PRUEBA ESTADÍSTICA

RAZÓN DE MOMIOS (RM)

La Razón de Momios (RM) es la razón entre la casualidad (probabilidad) del resultado entre los de alto riesgo y riesgo muy alto de presentar o no RD.

FORMULA DE RAZÓN DE MOMIOS

$$RM = ad/bc$$

$$RM = 16 \cdot 30 / 6 \cdot 20$$

$$RM = 480/120$$

$$RM = 4$$

La RM es solo una estimación, así que este valor debe ser reportado junto con su intervalo de confianza.

Un aproximado de intervalo de confianza al 95% para la RM es encontrado de la siguiente fórmula:

Valor mínimo: RM / FE

Valor máximo: $RM \times FE$

$$FE = \exp(1.96 \sqrt{(1/a) + (1/b) + (1/c) + (1/d)})$$

$$FE = \exp(1.96 \sqrt{(1/16) + (1/20) + (1/6) + (1/30)})$$

$$FE = \exp(1.96 \sqrt{(0.06) + (0.05) + (0.16) + (0.03)})$$

$$FE = \exp(1.96 \sqrt{0.3})$$

$$FE = 2.92$$

$$RM = 4$$

$$\text{Valor mínimo} : 4 / 2.92 = 1.36$$

$$\text{Valor máximo} 4 \times 2.92 = 11.68$$

$$IC = 1.36 \text{ a } 11.68$$

INTERPRETACIÓN:

Los pacientes con HbA1c mayor a 9.5 tienen 4 veces más riesgo de presentar Retinopatía Diabética que los pacientes que tienen HbA1c entre 7.5%-9.5

El IC es mayor a 1, así como el OR, por lo que existe una asociación significativa en nuestro estudio.

XIX. DISCUSIÓN

En éste trabajo se pretendía establecer si existe una asociación entre los niveles de HbA1c y la presencia de Retinopatía Diabética en pacientes adscritos en la Unidad de Medicina Familiar No.21, de acuerdo a los resultados, se obtuvo una muestra de 72 pacientes obteniéndose los siguientes resultados:

Del total de los pacientes estudiados el 30.5% tienen retinopatía diabética. De los pacientes con Retinopatía Diabética el 72.72% presentaron HbA1c mayor a 9.5% y 27.27% HbA1c de 7.5 a 9.4%.

Se encontró una asociación significativa entre los niveles de HbA1c y la presencia de Retinopatía Diabética, encontrándose que existe 4 veces más riesgo de presentar Retinopatía Diabética en pacientes con niveles de HbA1c mayor de 9.5% que en pacientes con niveles menores de 9.5%.

Se acepta la hipótesis alterna, es decir existe una asociación entre los niveles de HbA1c y la presencia de Retinopatía.

De acuerdo a la literatura médica, existen varios factores de riesgo que influyen en el desarrollo de Retinopatía Diabética como los años de evolución de Diabetes Mellitus y las comorbilidades (hipertensión arterial sistémica y dislipidemia) sin embargo, el descontrol glucémico es el factor más importante para el desarrollo de Retinopatía Diabética.

Es claro que el presente estudio tiene limitaciones en cuanto no se evaluó la variable tiempo de evolución que es un factor importante para la aparición de Retinopatía Diabética, ni las comorbilidades.

XX. CONCLUSIONES

La Retinopatía diabética es una causa importante de pérdida visual en adultos, con consecuencias médicas, sociales y financieras significativas, es la causa más frecuente de casos nuevos de ceguera entre los 40 y 70 años de edad.

Los factores de riesgo principales para desarrollar Retinopatía Diabética son: el tiempo de evolución de la diabetes, la hiperglucemia crónica (medida con hemoglobina glucosilada) y la hipertensión arterial.

En el presente estudio se encontró que existe una fuerte asociación significativa entre los diferentes niveles de hemoglobina glucosilada y la presencia de Retinopatía Diabética encontrándose un riesgo de 4 veces mayor de presentar Retinopatía Diabética con niveles de HbA1c mayores a 9.5%

No hay que perder de vista el impacto que tiene la Retinopatía diabética tanto en el individuo como a nivel social y la importancia de un screening con médico especialista al momento del diagnóstico y no solamente cuando exista un descontrol glucémico.

XIX. REFERENCIAS

1. Márquez-Godineza S.A, Zonana-Nacachb A. et al. Riesgo de Pie Diabético en pacientes con DM2. Semergen. 2014;40(4):183---188
2. Colaquiuri S, Donggo P, Gregg E, et al., Diabetes Mellitus epidemiology. OMS. 2016.
3. Estadísticas Diabetes INEGI, Federación Mexicana de Diabetes A.C.2014
4. ICO Guidelines Diabetic Eye Care. ICO January 2017
5. Covarrubias T. Delgado I. et al. Tamizaje en el diagnóstico y prevalencia de retinopatía diabética en atención primaria. Rev Med Chile 2017; 145: 564-571
6. Martínez Castro F. Factores de riesgo en la retinopatía diabética. Oftalmología Integral Especializada, S.C.2016.
7. Durán C. Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento de la Retinopatía Diabética 2017
8. Islas Andrade S., Revilla Monsalve MC.. Diabetes mellitus: actualizaciones. 1a ed. México, D.F.: Alfill; 2013. 401 p
9. Guía de Práctica Clínica GPC Diagnóstico y Tratamiento de Retinopatía Diabetica 2015.
10. Montes SV. Saucedo MA, Wojtownik TR et al. Retinopatía Diabética: Revisión. Rev Posgrado Cátedra Med. marzo de 2008;(No 179)
11. Muñoz de Escsalona JE. Castañeda A. et al. Actualización de la retinopatía diabética para médicos de atención primaria hacia una mejora de la medicina telemática. Semergen. 2016;42(3):172---176
12. Barría von-Bischhoffchausen F. Martínez Castro F. Guía Práctica Clínica de Retinopatía Diabética para Latinoamérica. 2011.

-
13. Tenorio G., Ramirez V. Retinopatía diabética; conceptos actuales Diabetic retinopathy: An update. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010;73(3):193-201
 14. Committee* TIE. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. el 1 de julio de 2009;32(7):1327–34
 15. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care*. el 1 de enero de 2010;33(Supplement 1):S11–61
 16. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol*. el 1 de mayo de 1995;75(14):894–903
 17. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* Vol. 32, Suplemente 1, 2009. S13
 18. Jeppsson J-O, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med*. enero de 2002;40(1):78–89
 19. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. septiembre de 1999;16(9):716–30.
 20. Ceriello A, Colagiuri S. International Diabetes Federation guideline for management of postmeal glucose: a review of recommendations. *Diabet Med*. el 1 de octubre de 2008;25(10):1151–6.
 21. Nakagami T, Tajima N, Oizumi T, Karasawa S, Wada K, Kameda W, et al. Hemoglobin A1c in predicting progression to diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. enero de 2010;87(1):126–31
 22. National Eye Institute. La Retinopatía Diabética Lo que usted debe saber | octubre de 2017.

XIX. ANEXOS



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

“ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y PRESENCIA DE RETINOPATÍA DIABÉTICA”

Patrocinador externo (si aplica):

Lugar y fecha:

México D.F. 2017

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

El siguiente estudio se plantea realizar debido al incremento en el número de adultos mayores con enfermedades metabólicas como es la diabetes mellitus presentando como consecuencias retinopatía diabética, la cual presentan gran impacto individual, social y económico, siendo importante identificar pacientes con probabilidad de desarrollar retinopatía diabética.
Objetivo Determinar si los niveles séricos de hemoglobina glucosilada tienen una influencia importante en el desarrollo de retinopatía diabética.

Posibles riesgos y molestias:

Emocional, incomodidad por dilatación pupilar.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Determinar si los niveles séricos de hemoglobina glucosilada tienen una influencia importante en el desarrollo de retinopatía diabética.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Se harán a través del investigador principal directo al paciente

Participación o retiro:

De manera voluntaria del paciente ingresara al estudio.

Privacidad y confidencialidad:

Según los lineamientos éticos establecidos.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

Determinar si los niveles séricos de hemoglobina glucosilada tienen una influencia importante en el desarrollo de retinopatía diabética.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Alyne Mendo Reynagas Correo electrónico: ennylamr@gmail.com

Colaboradores:

Dra. Alejandra Palacios Hernández Correo electrónico alejandra_ph17@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

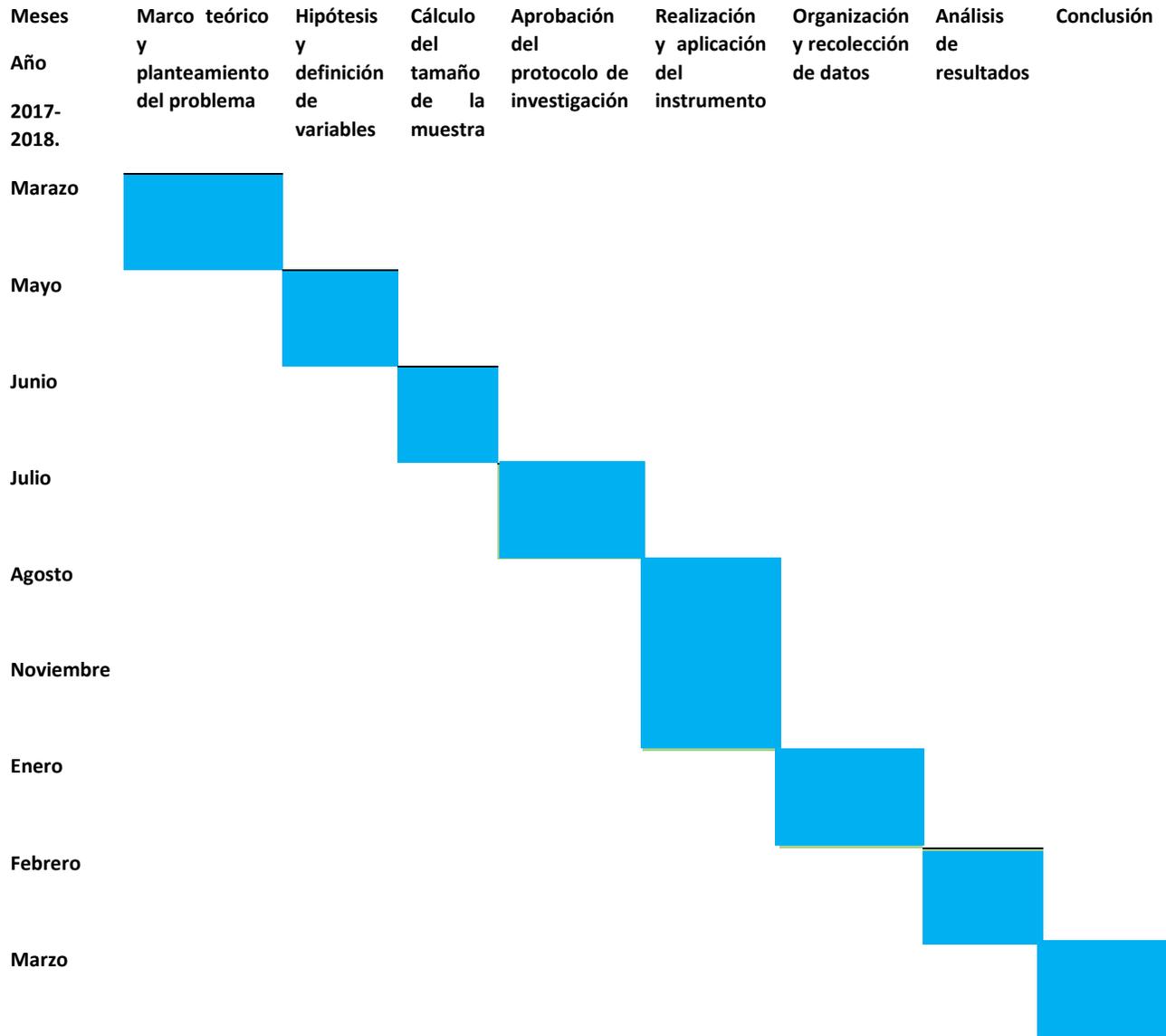
Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR N. 21
FRANCISCO DEL PASO Y TRONCOSO**

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES
“ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y PRESENCIA
DE RETINOPATÍA DIABÉTICA”**

* Alyne Mendo Reygadas* **Dra. Alejandra Palacios Hernández ** ***Dra. Rojas González
Noheli Rubi***



* Asesor, Médico Cirujano, Especialista en Medicina Familiar, Adscrito a la Unidad de Medicina Familiar N° 21, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

** Asesor, Médico Cirujano, Especialista en Medicina Familiar, Adscrito a la Unidad de Medicina Familiar N° 21, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

*** Residente del primer año de Medicina Familiar de la Unidad de Medicina Familiar N° 21, del Instituto Mexicano del Seguro Social

Realizado █
No realizado █

INSTRUMENTO

HOJA DE EXPLORACIÓN DE FONDO DE OJO

N.º de referencia:

Paciente:

Teléfono: Médico:

TABLA PARA EL DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE

FONDO DE OJO

- Normal
- Patológico

SÓLO EN EXPLORACIONES CON HALLAZGOS PATOLÓGICOS

- RETINOPATÍA DE FONDO
(Microaneurismas, exudados duros o algodonosos, hemorragias puntiformes, en llama o redondas, alteraciones del calibre venoso o arterial)
 - RETINOPATÍA PROLIFERATIVA
(Neovasos en papila o en cualquier otra zona, hemorragia vítrea o prerretiniana, proliferación fibrosa)
 - AFECTACIÓN MACULAR
(Edema macular, exudados duros o hemorragias focales o difusas)
 - OTROS HALLAZGOS DISTINTOS A R. DIABÉTICA
(Cataratas densas, drusas y degeneración macular senil, etc.)
-