

# Complicaciones de la diabetes. Retinopatía diabética

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
I+CS Núm. 2007/06-1

## INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



# Complicaciones de la diabetes. Retinopatía diabética

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
I+CS Núm. 2007/06-1

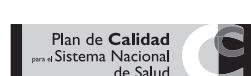
**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y POLÍTICA SOCIAL



Complicaciones de la diabetes : retinopatía diabética / Susana García Rodríguez, José Miguel Carrasco Gimeno, Juan Ignacio Martín Sánchez, José María Mengual Gil. – Madrid : Ministerio de Ciencia e Innovación, 2009. 74 p. ; 24 cm. – (Informes, estudios e investigación) (Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. I+CS ; 2007/06-1)

NIPO: 477-09-027-X

1. Retinopatía diabética – diagnóstico  
I. García Rodríguez, Susana II. España. Ministerio de Ciencia e Innovación

Edición: 2009

Edita: Ministerio de Ciencia e Innovación

NIPO: 477-09-027-X

Depósito Legal: Z-3556-09

Imprime: Arpirelieve

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación, y el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

Para citar este informe:

García Rodríguez S, Carrasco Gimeno JM, Martín Sánchez JI, Mengual Gil JM<sup>a</sup>. Complicaciones de la Diabetes. Retinopatía Diabética. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: I+CS N° 2007/06-1



## **Conflictos de interés**

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional.



# Agradecimientos

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento al Dr. Antonio Gómez Peligros, a la Dra. Eva Lamote de Grignon y al Dr. Jesús Magdalena Belio por sus inestimables aportaciones en el proceso de revisión externa a la que se ha sometido el presente informe.

Del mismo modo, los autores quieren agradecer a D<sup>a</sup> Irene Muñoz Guajardo su inestimable apoyo como documentalista en el proceso de elaboración de este informe.



# Índice

Agradecimientos	9
Índice de Tablas y Figuras	13
Siglas y Acrónimos	15
Resumen	17
Abstract	21
<b>I. Introducción</b>	25
I.1. Diabetes mellitus y retinopatía diabética	25
I.2. Clasificación de la retinopatía diabética	25
I.3. Definición de cribado	26
I.3.1. Objetivo del cribado en la detección de retinopatía diabética	27
I.4. Prevalencia de la diabetes mellitus y de la retinopatía diabética	28
<b>II. Metodología</b>	31
II.1. Objetivos	31
II.2. Estrategia de búsqueda	31
II.3. Selección de artículos	31
<b>III. Resultados</b>	33
III.1. Primera retinografía	33
III.1.1. Primera retinografía en pacientes diabéticos tipo 1	33
III.1.2. Primera retinografía en pacientes diabéticos tipo 2	36
III.2. Periodicidad del cribado	36
III.2.1. Discusión	43
III.3. Lectura de retinografías	47
III.3.1. Discusión	51
<b>IV. Conclusiones</b>	55
IV.1. Primera retinografía	55
IV.2. Periodicidad del cribado	55
IV.3. Lectura de retinografías	55

<b>V. Anexos</b>	57
V.1. Tablas	57
V.2. Estudio de Farley <i>et al.</i> Cálculo de kappa	66
<b>VI. Bibliografía</b>	69

# Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1:	Escala Internacional de Severidad de la Retinopatía Diabética.....	26
Tabla 2:	Escala Internacional de Severidad del Edema Macular Diabético .....	26
Tabla 3:	Estudios de prevalencia de RD en España.....	29
Tabla 4:	Estimación de pacientes con DM y RD en el total de la población y por CCAA .....	30
Tabla 5:	Prevalencia de RD y RDP según duración de la diabetes en pacientes diagnosticados antes de los 30 años de edad en el estudio WESDR-II .....	34
Tabla 6:	Estudio comisionado por Osteba. Probabilidad de permanecer libre de cualquier tipo de RD, por intervalos de tiempo, en pacientes diabéticos sin RD.....	38
Tabla 7:	Estudio comisionado por Osteba. Probabilidad de permanecer libre de RD de alto riesgo por intervalos de tiempo en los pacientes diabéticos sin RD .....	39
Tabla 8:	Estudio LDES. Incidencia acumulada: riesgo de desarrollar cualquier tipo de RD, RD preproliferativa, maculopatía de alto riesgo y RD de alto riesgo por intervalo de tiempo, en pacientes diabéticos tipo 2 sin RD al inicio del estudio.....	41
Tabla 9:	Estudio LDES. Incidencia acumulada: riesgo de desarrollar cualquier tipo de RD, RD preproliferativa, maculopatía de alto riesgo y RD de alto riesgo por intervalo de tiempo, en pacientes diabéticos tipo 1 sin RD al inicio del estudio.....	42
Tabla 10:	Intervalo medio de cribado, para permanecer libre de RD de alto riesgo con una probabilidad del 95%, en pacientes diabéticos sin RD según tipo de diabetes.....	44
Tabla 11:	Estudio comisionado por Osteba y estudio LDES. Características basales de los pacientes diabéticos tipo 2 sin RD ...	45
Tabla 12:	Periodos de cribado recomendados para permanecer libre de RD de alto riesgo con una probabilidad del 95% en pacientes diabéticos sin RD según tipo de diabetes .....	46
Tabla 13:	Estudio de Andonegui <i>et al.</i> Resultados de la interpretación de retinografías .....	48
Tabla 14:	Estudio de Ruamviboonsuk <i>et al.</i> Valores de concordancia ( $\kappa$ ) entre los distintos participantes dentro de cada grupo. ....	49
Tabla 15:	Estudio de Ruamviboonsuk <i>et al.</i> Valores de concordancia ( $\kappa$ ) entre los distintos grupos y el estándar de comparación.....	50
Tabla 16:	Estudio de Farley <i>et al.</i> Resultados de la interpretación de imágenes procedentes de 1.040 pacientes. .....	51

Tabla 17: Términos de búsqueda.....	57
Tabla 18: Síntesis de recomendaciones de GPC.....	58
Tabla 19: Síntesis de recomendaciones de GPC en niños y adolescentes diabéticos tipo 1.....	59
Tabla 20: Estudio comisionado por Osteba. Características basales de la muestra.....	60
Tabla 21: Estudio comisionado por Osteba. Características basales de la muestra según el tipo de DM .....	60
Tabla 22: Estudio comisionado por Osteba. Características basales de la muestra según la presencia y grado de RD .....	61
Tabla 23: Estudio LDES. Características basales de la muestra de pacientes diabéticos tipo 2 .....	61
Tabla 24: Estudio LDES. Características basales de la muestra de pacientes diabéticos tipo 1 .....	62
Tabla 25: Estudio LDES. Incidencia acumulada: riesgo de desarrollar RD de alto riesgo a los 3 años en pacientes diabéticos tipo 2 sin RD, según el tiempo de evolución de la diabetes.....	62
Tabla 26: Estudio LDES. Incidencia acumulada: riesgo de desarrollar RD de alto riesgo a los 5 años en pacientes diabéticos tipo 2 sin RD, según el tipo de tratamiento. ....	62
Tabla 27: Estudio de seguridad del cribado de RD en Islandia. Características basales de la población de estudio .....	63
Tabla 28: Estudio de seguridad del cribado de RD en Islandia. Evolución de la RD al final de 10 años.....	63
Tabla 29: Escala de valoración de kappa .....	64
Tabla 30: Tabla de síntesis de estudios de concordancia .....	64
Tabla 31: Estudio de Ruamviboonksuk <i>et al.</i> Sensibilidad y especificidad de cada participante comparado con el consenso en la identificación de los casos a referir al oftalmólogo .....	66
Tabla 32: Estudio de Farley <i>et al.</i> Tabla de contingencia, detección total de casos de RD .....	66
Tabla 33: Estudio de Farley <i>et al.</i> Tabla de contingencia, total de casos a ser referidos al oftalmólogo .....	67
Tabla 34: Estudio de Farley <i>et al.</i> Tabla de contingencia, detección de casos de RD grave .....	67

# Siglas y Acrónimos

AAO	American Academy of Ophthalmology
AAP	American Academy of Pediatrics
ADA	American Diabetes Association
AP	Atención Primaria
CCAA	Comunidades Autónomas
CDA	Canadian Diabetes Association
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DM	Diabetes Mellitus
DM 1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM 2	Diabetes Mellitus tipo 2
EM	Edema Macular
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GPC	Guías de Práctica Clínica
IC	Intervalo de Confianza
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
LDES	Liverpool Diabetic Eye Study
NHMRC	Australian National Health and Medical Research Council
NICE	The National Institute for Health and Clinical Excellence
NSC	National Screening Committee
OMS	Organización Mundial de la Salud
OSTEBA	Osasun Teknologien Ebaluazioa
RD	Retinopatía Diabética
RDNP	Retinopatía Diabética No Proliferativa
RDP	Retinopatía Diabética Proliferativa
RIC	Rango Intercuartílico
SIGN	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
WESDR	The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy



# Resumen

Título: Complicaciones de la diabetes. Retinopatía diabética.

Autores: Susana García Rodríguez, José Miguel Carrasco Jimeno, Juan Ignacio Martín Sánchez, José María Mengual Gil.

## Antecedentes y justificación

En España la retinopatía diabética (RD) es responsable de aproximadamente 5-6% de los casos de ceguera en la población diabética. Debido a la evolución asintomática de la RD en sus fases iniciales, se hace necesario establecer un sistema de cribado que permita la detección y tratamiento precoz de la misma.

## Objetivo

El objetivo de la presente revisión es valorar la información disponible en cuanto a cuando realizar el primer cribado de RD, la periodicidad del mismo en pacientes diabéticos sin RD, así como el grado de concordancia entre distintos profesionales en la lectura de las imágenes, con el objeto de establecer criterios generales que posibiliten el diseño de un posible programa de cribado en nuestro medio.

## Metodología

### Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda de documentos publicados entre 2001 y noviembre de 2008 en las bases de datos biomédicas: Medline, Embase, Lilacs y en la base de datos secundaria CRD. Además, y con el mismo criterio de inclusión temporal, se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) en Trip Database. Posteriormente se realizó una búsqueda manual a partir de las referencias identificadas en la bibliografía previa.

### Selección de publicaciones

Se seleccionaron aquellos estudios y revisiones que exploraban la incidencia anual de RD en la población diabética y aquellos que evaluaban la concor-

dancia, entre distintos profesionales sanitarios. Se seleccionaron aquellas GPC que incluían recomendaciones relacionadas con el cribado de RD.

## Resultados

Para el momento adecuado de la primera prueba de cribado, se incluyen las recomendaciones de diez GPC y, en los casos en los que fue posible, la evidencia en la que se sustentan.

Se identificaron seis GPC con recomendaciones tanto para pacientes diabéticos tipo 1 como pacientes diabéticos tipo 2, una GPC para pacientes diabéticos tipo 2 exclusivamente y tres GPC para niños y adolescentes diabéticos tipo 1.

La evidencia en la que se apoyan, establece la necesidad de realizar un primer cribado de RD en el momento del diagnóstico de la diabetes en los pacientes diabéticos tipo 2.

Para pacientes diabéticos tipo 1, las recomendaciones difieren entre las distintas GPC, de tal forma que se habla de comenzar el primer cribado a partir de un rango que oscila entre los 9 y 15 años de edad, dependiendo de la GPC; y/o comenzar el primer cribado transcurridos entre 2 y 5 años tras el diagnóstico de la diabetes.

Sobre la periodicidad del cribado, se incluyen las conclusiones del informe de evaluación del Centro Danés de Tecnologías Sanitarias y los resultados de tres estudios de cohortes.

El primero, apunta la posibilidad de realizar seguimientos menos frecuentes en pacientes diabéticos tipo 2 de mayor edad y con buen control de la diabetes, y en pacientes diabéticos tipo 2 con RD leve o sin RD y con buen control de la glucosa y de la presión arterial.

Dos de los estudios de cohortes exploran la incidencia anual de RD en pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2. Ambos, aunque de diseño similar no son comparables, debido fundamentalmente a diferencias en las características de la muestra y en el nivel asistencial [atención primaria (AP) frente atención especializada]; aún así los períodos de cribado recomendados son similares en ambos estudios, en torno a los 3 y 4 años, salvo en el caso de pacientes diabéticos tipo 2 sin RD y con factores de riesgo, donde uno de los estudios recomienda continuar con el cribado de RD de forma anual.

El tercer estudio de cohortes explora la incidencia de RD a lo largo de un periodo de 10 años, sus resultados apoyan las conclusiones de los dos estudios anteriores.

Sobre la lectura de imágenes realizadas mediante retinografía no miopiática, se incluyen los resultados de cuatro estudios de concordancia.

Tres estudios evalúan la interpretación de imágenes por parte de distintos profesionales sanitarios tras recibir formación específica en lectura de imágenes. De estos tres estudios, dos de ellos muestran niveles sustanciales de concordancia entre médicos de AP y oftalmólogos ( $\kappa>0,60$ ). El tercer estudio presenta valores inferiores de concordancia en todos los grupos de profesionales sanitarios, pero es conveniente apuntar que dicho estudio no es transferible a nuestro medio, tanto por no incluir médicos de AP entre sus participantes, como por las diferencias en el proceso de clasificación de las imágenes evaluadas. Finalmente el cuarto estudio muestra también valores sustanciales de concordancia ( $\kappa>0,60$ ), pero presenta la limitación de la escasa prevalencia de RD en la muestra de estudio.

## Conclusiones

No existe consenso respecto al momento idóneo para realizar el primer cribado de RD en pacientes diabéticos tipo 1, y las distintas GPC varían en sus recomendaciones. De tal forma, el primer cribado en pacientes diabéticos tipo 1 puede comenzar entre los 9 y 15 años de edad, y/o tras una duración de la diabetes de entre 2 y 5 años tras el diagnóstico de la misma.

En pacientes diabéticos tipo 2 el primer cribado de RD, debe realizarse en el momento del diagnóstico.

En pacientes diabéticos sin RD, la periodicidad del cribado podría ampliarse a intervalos de tiempo superiores al año. En cualquier caso, este intervalo no debería superar los 3 años en pacientes diabéticos tipo 2 sin RD y sin factores de riesgo, ni los 4 años en pacientes diabéticos tipo 1 sin RD.

En nuestro medio los médicos de AP, previa formación específica en lectura de imágenes, pueden realizar el cribado de RD mediante la lectura de imágenes obtenidas a través de retinografía no midriática.



# Abstract

Title: Diabetes complications. Diabetic retinopathy.

Authors: Susana García Rodríguez, José Miguel Carrasco Jimeno, Juan Ignacio Martín Sánchez, José María Mengual Gil.

## Background

In Spain about 5-6% of all blindness cases in the diabetic population are consequence of diabetic retinopathy (DR). Due to its asymptomatic evolution at the initial phases, it is necessary to establish a DR screening system that allows its detection and early treatment.

## Objectives

The aim of this review is to assess the available information related to when DR screening should commence, the screening frequency in diabetic patients without DR, and the degree of agreement in the interpretation of retinal images among different health care professionals, with the aim to establish general criteria to allow a possible screening programme in our environment.

## Methods

### Search strategy

A search of studies published between 2001 and November 2008 was executed in the following databases: Medline, Embase, Lilacs, CRD. A search in Trip Database was also executed to identify clinical practice guidelines (CPG). A manual search was also undertaken from the previously identified references.

### Selection criteria

Studies and systematic reviews that looked into the annual incidence of DR in the diabetic population, and studies that assessed the degree of agreement among different health care professionals were selected. CPG that included recommendations related to the DR screening were also chosen.

## Results

To answer the question regarding the moment to start DR screening, the recommendations of ten CPG are included, and wherever possible the evidence in which these recommendations are based.

Six CPG with recommendations for type 1 and type 2 diabetic patients, one CPG for type 2 diabetic patients, and three CPG for type 1 diabetic children and adolescents were identified.

The evidence in which these recommendations are based, establish the need to perform a first DR screening in type 2 diabetic patients at the time of the diagnosis.

For type 1 diabetic patients, the recommendations differ among the different CPG; this is so, that the moment for the first DR screening ranges between 9 to 15 years old, depending on the CPG; and/or 2 to 5 years after the diagnosis.

Regarding the screening frequency, we include the conclusions from the Danish Health Technology Assessment systematic review and the results from three cohort studies.

The first one indicates the possibility of less frequent screening in older type 2 diabetic patients with a good glycemic control, and in type 2 diabetic patients with mild DR or no DR, with a good blood glucose and blood pressure control.

Two of the cohort studies explore the annual incidence of DR in type 1 and type 2 diabetic patients. Both studies, despite of having a similar design are not comparable, mainly due to differences in the study population characteristics, and the different assistential levels (primary care *vs.* secondary care); even so, the recommended screening periods are similar in both studies, every 3 to 4 years, except in the case of type 2 diabetic patients with risk factors and no DR, where one of the studies recommends continuing with annual screening.

The third cohort study, explores the incidence of DR over a period of 10 years, its results support the conclusions from the two previous studies.

In relation to the reading of retinal images from nonmydriatic cameras, we include the results from four agreement studies.

Three studies assess image interpretation by different health care professionals after providing them with specific training. Two of the studies, show substantial degree of agreement between general practitioners and ophthalmologists ( $\kappa>0.60$ ). The third study shows lower degrees of agreement among all the different health care professionals, but it is important to mention that this last study, is not applicable to our environment, not only because general practitioners are not included among its participants, but also because the image classification after the initial assessment is diffe-

rent. Finally the fourth study, also shows substantial degree of agreement ( $\kappa>0.60$ ), but it presents as a limitation a low DR prevalence in the study sample.

## Conclusions

There is no consensus regarding the appropriate moment to perform the first DR screening in type 1 diabetic patients, and different CPG vary in their recommendations. In such a way that, the first screening in type 1 diabetic patients can start between 9 to 15 years old, and/or 2 to 5 years after the diagnosis of diabetes.

In type 2 diabetic patients, the first DR screening must be performed at the moment of the diagnosis.

In diabetic patients with no DR, the screening period could be extended to time intervals exceeding one year. But in any case, this interval should not be longer than 3 years, in type 2 diabetic patients with no DR and no risk factors. And no longer than 4 years, in type 1 diabetic patients with no DR.

In our environment the general practitioners, given prior and specific training to read retinal images, can perform DR screening by reading retinal images obtained with nonmydriatic retinal camera.



# I. Introducción

## I.1. Diabetes mellitus y retinopatía diabética

La diabetes mellitus (DM) es una condición definida por los niveles de hiperglucemia que conlleva un aumento del riesgo de complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatías) y de complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedades cerebrovasculares o ictus y enfermedad vascular periférica). Todo esto asociado con un incremento en la morbilidad y una disminución en la expectativa de vida<sup>1</sup>.

La razón principal por la que la diabetes supone una amenaza para la vista, es el daño que ocurre en la retina, conocido como retinopatía diabética (RD). La RD se caracteriza por un número de diferentes lesiones (hemorragia, exudados de albúmina, edema y alteraciones a nivel de los vasos sanguíneos); todos los cuales se pueden atribuir a la interrupción del riego sanguíneo a la retina. Estos cambios retinianos comienzan en la periferia de la retina y evolucionan hacia dos tipos de lesión: retinopatía diabética proliferativa (RDP) y maculopatía diabética. En la maculopatía diabética, los cambios se extienden hacia la parte central de la retina afectando la mácula/fóvea produciendo una pérdida central de la visión. En la RDP, se forman nuevos vasos sanguíneos en un intento de sustituir los vasos sanguíneos que se encuentran obstruidos en la periferia del ojo. Estructuralmente estos nuevos vasos son anómalos, causando por tanto hemorragias en el cuerpo vítreo o incluso desprendimiento de retina, produciendo una pérdida global de la visión<sup>2,3</sup>.

## I.2. Clasificación de la retinopatía diabética

La clasificación propuesta por el Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS) “*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*”<sup>4</sup> está considerada como el «gold standard» a seguir en los ensayos clínicos. Sin embargo, no se utiliza en la práctica clínica debido a su complejidad, a que existen demasiados niveles, y a que tienen que guardar una correlación con las fotografías estereoscópicas de los 7 campos estándar<sup>5</sup>.

En el año 2002 se propuso una nueva clasificación para la RD de más fácil manejo, que es la Escala Clínica Internacional de Severidad de la Retinopatía y del Edema Macular (EM) Diabético<sup>5</sup> (tabla 1 y 2).

**Tabla 1. Escala Internacional de Severidad de la Retinopatía Diabética<sup>5</sup>**

Nivel de Severidad	Hallazgos en la oftalmoscopia bajo midriasis
No retinopatía aparente	No anomalías
Retinopatía no proliferante leve	Microaneurismas
Retinopatía no proliferante moderada	Más que microaneurismas pero menos que los hallazgos de la severa
Retinopatía no proliferante severa	Más de 20 hemorragias en cada cuadrante. Irregularidades venosas en dos cuadrantes o anomalías vasculares en uno. No se evidencian signos de retinopatía proliferante
Retinopatía proliferante	Uno o más de los siguientes: – Neovasos – Hemorragia vítreo o prerretiniana

**Tabla 2. Escala Internacional de Severidad del Edema Macular Diabético<sup>5</sup>**

Nivel de Severidad	Hallazgos en la oftalmoscopia bajo midriasis
Edema macular ausente	No engrosamiento retiniano ni exudados en polo posterior
Edema macular presente	Engrosamiento retiniano o exudados en polo posterior – Leve: distantes de la mácula – Moderado: próximas al centro de la mácula – Severo: englobando al centro de la mácula

Dentro de los distintos grados de RD se considera que la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) severa, la RDP y el EM diabético constituyen retinopatías diabéticas de alto riesgo<sup>6</sup>.

### I.3. Definición de cribado

El Comité Nacional para el Cribado del Reino Unido, “*UK National Screening Committee*” (NSC) define cribado como:

“Un servicio público de salud en el que se ofrece un test o se somete a una batería de preguntas a los miembros de una población definida, los cuales no necesariamente están afectados por una enfermedad (o sus complicaciones) o perciben estar en situación de riesgo alguna; con el fin de identifi-

car a aquellos individuos donde el uso de tests o de tratamientos adicionales es más probable que los beneficie que el que los perjudique, reduciendo de este modo el riesgo de una enfermedad o de sus complicaciones”<sup>7</sup>.

Dado las consecuencias psicológicas adversas derivadas de resultados diagnósticos en forma de falsos positivos y falsos negativos, el NSC considera que los programas de cribado deberían ofrecer la posibilidad de que el individuo elija, y que cada individuo debiera ser capaz de apreciar los riesgos y los beneficios que determinado programa de cribado les aporta a nivel individual. El NSC además enfatiza en la necesidad de que los programas de cribado sean entendidos por la población como programas de reducción del riesgo, ya sea de contraer la enfermedad o sufrir sus complicaciones, y no como una garantía de diagnóstico y de curación. Todo esto, con el objetivo de reducir el impacto psicológico negativo que puede tener el hecho de que el individuo desarrolle la enfermedad (o complicaciones de ésta) a pesar de un previo resultado negativo, o de que no llegue a curarse necesariamente a pesar de que la enfermedad haya sido detectada a través de un programa de cribado<sup>7</sup>.

Como ejemplo de esto, en el caso de la RD, el NSC sugiere hacer referencia al cribado como un programa para la reducción del riesgo de pérdida de la visión en pacientes diabéticos, y no simplemente como un programa de cribado para la RD<sup>7</sup>.

La RD reúne todas las características exigidas por la OMS para establecer programas de cribado: es un problema de salud pública importante, hay procedimientos diagnósticos y técnicas de cribado adecuadas que pueden identificarla, y existe un tratamiento efectivo<sup>8</sup>.

### I.3.1. Objetivo del cribado en la detección de retinopatía diabética

En la RD las alteraciones fisiopatológicas descritas con anterioridad, se manifiestan con relativamente escasos síntomas en su inicio, por tanto un sistema de cribado junto con el adecuado tratamiento evitará o retrasará el riesgo de pérdida visual y ceguera,<sup>2,8,9</sup> aparte de resultar coste-efectivo en cuanto al ahorro económico a largo plazo que supone prevenir la pérdida de visión en este grupo de pacientes<sup>10</sup>. La detección precoz de la RD y su pronto tratamiento pueden disminuir la incidencia de la pérdida de visión grave en más del 50% en casos de EM y del 90% en el caso de RDP<sup>11</sup>.

La introducción además, de un programa de cribado para la RD puede reducir la proporción de pacientes derivados a oftalmología, de forma que el uso de estos servicios sea más eficiente<sup>12</sup>.

La fotocoagulación con láser es el tratamiento estándar para la RD. Dicho tratamiento no restaura la visión perdida sino que disminuye la pro-

gresión de la RD y reduce la pérdida de visión, de tal forma que la efectividad de este tratamiento depende en gran medida de la temprana detección de la RD<sup>8,9,13</sup>.

La fotocoagulación con láser no está libre de complicaciones o efectos adversos, y es por tanto que está indicada para casos de RD de alto riesgo: RDNP severa, RDP y EM<sup>8,14</sup>.

Si la eficacia del tratamiento depende de la temprana detección de la RD, y si el tratamiento está indicado solamente para aquellas situaciones de alto riesgo, esto junto con la propia historia natural de la RD influirá en la periodicidad del cribado<sup>8,15</sup>.

## I.4. Prevalencia de la Diabetes Mellitus y de la retinopatía diabética

Estimaciones recientes indican que en el año 2000 había 171 millones de personas en el mundo con diabetes. Se prevé que este número se incremente a 366 millones de personas para el año 2030<sup>1</sup>.

La prevalencia en España de la diabetes mellitus (DM) se sitúa en torno a un 6,5% para la población de entre los 30 y los 65 años, oscilando en diferentes estudios entre el 6% y el 12%. Con respecto a la incidencia de DM tipo 2 en la población española, oscila entre 8,1 y 10,8 nuevos casos por 1000 habitantes-año en los estudios realizados. Para la DM tipo 1 la prevalencia se sitúa entre 0,2 y 0,3% representando entre un 10 y un 15% del total de personas con DM. La incidencia anual por 100.000 habitantes oscila entre 9,5 y 16 en menores de 14 años y en un 9,9 entre los 15 y 29 años<sup>16</sup>.

La aparición y la severidad de las complicaciones crónicas microvasculares viene determinada en mayor medida por el grado de control glucémico, mientras que el desarrollo de complicaciones macrovasculares depende más de la presencia de otros factores de riesgo cardiovasculares (tabaquismo, obesidad, dislipemia e hipertensión). La magnitud de estas complicaciones se incrementa con la edad y varía en función del tiempo de evolución de la diabetes. Después de 10 años de evolución se estima que más del 20% de los diabéticos habrán tenido un evento cardiovascular, un 5% desarrollarán ceguera y menos del 2% tendrán insuficiencia renal terminal o sufrirán amputaciones<sup>16</sup>.

La RD, es la causa principal de ceguera en la población activa en los países industrializados y es responsable del 90% de casos de ceguera en pacientes diabéticos<sup>10</sup>. El riesgo de pérdida de visión es 11 veces superior al de la población no diabética, aumentando hasta 29 veces en el caso de que el paciente sufra retinopatía proliferativa. Las cataratas y el glaucoma de ángulo abierto son 1,6 y 1,4 veces más frecuentes respectivamente en la pobla-

ción diabética comparado con la población general<sup>16</sup>. Los estudios realizados en España muestran una prevalencia de ceguera en la población diabética entre el 4,6 y el 5,8%<sup>11</sup>.

Los pacientes con DM tipo 1 tienen un riesgo 1,79 veces mayor de tener RD comparado con los pacientes diabéticos tipo 2<sup>16</sup>.

Los pacientes diabéticos con una evolución de 5 a 10 años, tienen una probabilidad 2 veces mayor de desarrollar RD, comparados con los diabéticos con menos de 5 años de evolución. Esta probabilidad asciende hasta 5,48 veces en los casos de más de 15 años de evolución. Tras 20 años de evolución de la diabetes, prácticamente el 100% de los pacientes con DM tipo 1 y el 60% de los pacientes con DM tipo 2 presentan algún grado de RD (15% en el momento del diagnóstico de la DM)<sup>16</sup>.

En España entre 1.200 y 1.700 altas hospitalarias anuales tienen como diagnóstico la oftalmopatía diabética<sup>16</sup>.

Según los resultados del estudio europeo EURODIAB (Proyecto Comunitario de Epidemiología y Prevención de la Diabetes), el 25,8% de la población diabética presenta retinopatía no proliferativa de grado leve, el 9,8% de grado moderado y el 10,6% presenta retinopatía proliferativa<sup>16</sup>.

En España las cifras de prevalencia de RD varían según las distintas regiones, debido en gran parte a la heterogeneidad en los estudios de prevalencia en cuanto a metodología empleada y selección de la muestra, resultando por tanto difícil su comparación<sup>17,18</sup> (tabla 3).

**Tabla 3. Estudios de prevalencia de RD en España**

Autor/año de publicación	Localización y origen de la muestra	Prevalencia de RD
Goldaracena <i>et al.</i> <sup>18</sup> 1998	Pamplona, pacientes de AP	25,8%
Hijar Ordovas <i>et al.</i> <sup>19</sup> 1998	Soria, pacientes hospitalarios y extrahospitalarios	49,4%
López <i>et al.</i> <sup>20</sup> 2002	Valladolid, pacientes de AP	20,9%
Teruel Maicas <i>et al.</i> <sup>17</sup> 2005	Gerona, pacientes de AP	30,6%
Santos-Bueso <i>et al.</i> <sup>21</sup> 2005	Extremadura, pacientes de AP y centros especializados	37,5%
Santos-Bueso <i>et al.</i> <sup>22</sup> 2007	Badajoz, pacientes de AP	29,8%

AP = Atención primaria, RD = retinopatía diabética.

Haciendo uso de los datos de prevalencia de DM de la última Encuesta Nacional de Salud (2006)<sup>23</sup> y de los datos poblacionales por Comunidad Autónoma del Instituto Nacional de Estadística (Padrón Municipal 2007)<sup>24</sup>,

podemos hacer una estimación del número de pacientes diabéticos afectados de RD por comunidad autónoma.

Aplicando un valor conservador de prevalencia de RD (29,8%) obtenido a partir de un estudio epidemiológico en un núcleo urbano<sup>22</sup> y un valor mayor de prevalencia (37,5%) obtenido del conjunto global de una comunidad autónoma<sup>21</sup> obtenemos los resultados reflejados en la tabla 4.

**Tabla 4. Estimación de pacientes con DM y RD en el total de la población y por CCAA**

	DM	RD (prevalencia 29,8%)	RD (prevalencia 37,5%)
TOTAL ESPAÑA	2.385.726	710.946	894.647
ANDALUCÍA	485.629	144.718	182.111
ARAGÓN	59.577	17.754	22.342
ASTURIAS (PRINCIPADO DE)	64.485	19.217	24.182
BALEARS (ILLES)	48.493	14.451	18.185
CANARIAS	102.354	30.501	38.383
CANTABRIA	26.290	7.835	9.859
CASTILLA Y LEÓN	152.825	45.542	57.309
CASTILLA-LA MANCHA	130.736	38.959	49.026
CATALUÑA	352.089	104.922	132.033
COMUNITAT VALENCIANA	273.169	81.404	102.438
EXTREMADURA	81.300	24.227	30.488
GALICIA	156.340	46.589	58.628
MADRID (COMUNIDAD DE)	229.738	68.462	86.152
MURCIA (REGION DE)	73.322	21.850	27.496
NAVARRA (C. FORAL DE)	29.773	8.872	11.165
PAÍS VASCO	99.697	29.710	37.386
RIOJA (LA)	11.215	3.342	4.206
CEUTA Y MELILLA	10.373	3.091	3.890

DM = Diabetes mellitus, RD = retinopatía diabética; CCAA = Comunidad Autónoma.

## II. Metodología

### II.1. Objetivos

El objetivo de la presente revisión es valorar la información disponible en cuanto a cuando realizar el primer cribado de RD, la periodicidad del mismo en pacientes diabéticos sin RD, así como el grado de concordancia entre distintos profesionales en la lectura de las imágenes, con el objeto de establecer criterios generales que posibiliten el diseño de un posible programa de cribado en nuestro medio.

Preguntas de revisión:

- ¿Cuándo se debe proponer la primera retinografía?
- ¿Con qué periodicidad se deben realizar las retinografías sucesivas?
- ¿Quién debe leer las retinografías?

### II.2. Estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda en Medline, Embase, Trip Database, Lilacs, CRD y búsqueda manual a partir de las referencias bibliográficas de la documentación identificada.

Los términos empleados en la estrategia de búsqueda se incluyen en la tabla 17.

### II.3. Selección de artículos

Con relación a la pregunta que explora la idoneidad del primer cribado, se han consultado diversas guías de práctica clínica (GPC) y donde fue posible, los estudios en los que se basan a la hora de realizar sus recomendaciones (tablas 18 y 19).

Con relación a la pregunta que explora la periodicidad del cribado, se incluyeron los estudios primarios y revisiones sistemáticas de la literatura que exploraron la incidencia año a año de RD en poblaciones sometidas a cribado, junto con un estudio de evaluación sobre la seguridad del cribado bienal.

Se encontró, un informe del Centro Danés de Evaluación de Tecnologías Sanitarias<sup>2</sup> de 2005 sobre el cribado, diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo 2; y un informe de un proyecto de investigación comisionada sobre incidencia de RD a partir de un programa de despistaje, de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba)<sup>25</sup> de 2006.

En la búsqueda en bases de datos biomédicas se encontraron dos investigaciones sobre la incidencia de RD, en las cohortes de pacientes diabéticos tipo 1 y pacientes diabéticos tipo 2 del Estudio del Ojo Diabético en Liverpool (LDES) “*Liverpool Diabetic Eye Study*”<sup>26,27</sup>; y un estudio observacional de evaluación de la seguridad del sistema de cribado bienal en una muestra de la población diabética en Islandia<sup>28</sup>.

Para la pregunta que explora la lectura de las imágenes según distintos profesionales, se incluyeron aquellas publicaciones cuya variable resultado fuera la concordancia en la lectura de retinografías. Se encontraron 2 estudios relevantes localizados en nuestro medio: el estudio de Castro *et al.*<sup>29</sup> y el estudio de Andonegui *et al.*<sup>30</sup> Y un estudio localizado en Tailandia, el estudio de Ruamviboonsuk *et al.*<sup>31</sup>

Se identificó un cuarto estudio, Farley *et al.*<sup>32</sup> localizado en Colorado (Estados Unidos). Este estudio también se ha incluido, a pesar de no proporcionar índices de concordancia, ya que éstos pudieron ser calculados a partir de las tablas de contingencia.

# III. Resultados

## III.1. Primera retinografía

Las estrategias de cribado dependen de la tasa de aparición y progresión de RD, la cual a su vez depende de los factores de riesgo que influyen sobre ésta<sup>33</sup>.

Existen diversos factores descritos en la bibliografía que afectan a la evolución de la retinopatía, estos se pueden dividir en factores susceptibles de cambio bajo tratamiento: como la hiperglucemia, hipertensión, hiperlipidemia o la nefropatía<sup>14</sup>, y factores no modificables como son la duración de la diabetes, edad del paciente, pubertad o el embarazo<sup>34</sup>.

### III.1.1. Primera retinografía en pacientes diabéticos tipo 1

Entre los factores anteriormente mencionados, la duración de la diabetes y el pobre control glucémico son los factores cuya influencia en el desarrollo de RD en niños y adolescentes ha quedado claramente establecida en diferentes estudios observacionales<sup>35</sup>.

Con respecto a cuando comenzar el cribado en niños y adolescentes diabéticos tipo 1, no parece haber evidencia disponible para determinar la frecuencia óptima del cribado<sup>36</sup>. Y las recomendaciones al respecto varían entre distintos grupos de consenso y organizaciones<sup>37</sup>.

Las recomendaciones con respecto al cribado de RD en pacientes diabéticos tipo 1 son similares entre las organizaciones americanas. Así la Asociación Americana de Diabetes, (ADA) “American Diabetes Association” en su última actualización recomienda que en pacientes diabéticos tipo 1 adultos o adolescentes, su primer examen ocular se realice dentro de un periodo de 5 años desde el comienzo de la diabetes tipo 1, ya que éste es el tiempo que se estima que la RD tarda en aparecer tras el comienzo de la hiperglucemia<sup>38</sup>. Con respecto a la recomendación de la ADA en pacientes diabéticos tipo 1 prepúberales, la ADA basándose en el consenso de expertos y/o experiencia clínica aconseja que el primer examen ocular se lleve a cabo a la edad de 10 años o más y cuando la duración de la diabetes alcance un periodo de 3-5 años, a partir de ahí se recomiendan exámenes anuales, aunque la ADA reconoce que exámenes menos frecuentes se podrían llevar a cabo bajo el consejo de un oftalmólogo<sup>38</sup>.

A este respecto la Academia Americana de Pediatría, (AAP) “American Academy of Pediatrics” recomienda realizar un examen inicial a los 3-5 años

tras el diagnóstico de la diabetes tipo 1 en niños mayores de 9 años, seguido de exámenes anuales. Esta recomendación refleja el hecho de que la incidencia de RD en niños pequeños es muy baja, y por tanto la AAP considera que los niños menores de 9 años no requieren de cribado de RD. La incidencia de RD en adolescentes jóvenes es también muy baja, especialmente de RDP. Y aunque el riesgo de RD no aumenta significativamente hasta 8-10 años tras el diagnóstico, las recomendaciones de cribado anual comenzando 3-5 años tras el diagnóstico en niños mayores de 9 años es razonable dado que se han dado casos de RD dentro de ese periodo de tiempo<sup>34</sup>.

Finalmente la Academia Americana de Oftalmología, (AAO) “American Academy of Ophthalmology” recomienda que el cribado en pacientes diabéticos tipo 1 se lleve a cabo a los 5 años tras el diagnóstico de la diabetes<sup>39</sup>.

Tanto las recomendaciones de la ADA, como las de la AAO y las de la AAP se basan en parte en los resultados del WESDR-II (Estudio Epidemiológico de RD en Winsconsin), cuyo objetivo era establecer en pacientes diabéticos tipo 1, la relación entre prevalencia y severidad de la RD y factores de riesgo. El estudio se llevo acabo en 996 pacientes diabéticos tipo 1 diagnosticados antes de los 30 años de edad y mostró que la prevalencia de RD y RDP aumentaba con la duración de la diabetes<sup>40</sup> (tabla 5).

**Tabla 5. Prevalencia de RD y RDP según duración de la diabetes en pacientes diagnosticados antes de los 30 años de edad en el estudio WESDR-II<sup>40</sup>**

	<2 años	<5 años	10 años	15 años	35 años
Cualquier tipo de RD	2%	17%	60%	97,5%	
RDP	0%	0%	4%	25%	67%

RD = Retinopatía diabética, RDP = retinopatía diabética proliferativa.

En vista de que la prevalencia de RDP era del 0% en pacientes con duración de la diabetes de menos de 5 años, los autores concluían que el primer cribado en pacientes diabéticos tipo 1 debiera realizarse entorno a los 5 años tras el diagnóstico<sup>40</sup>. También este estudio mostraba que la RD en niños menores de 10 años se da de forma infrecuente y cuando se da se trata de casos leves. Tal es así, que en este estudio sólo se identificó un paciente con RD durante sus primeros 10 años de vida, y ésta resultó ser de grado leve<sup>40</sup>. En otro estudio posterior de seguimiento, también de los mismos autores (WESDR-XVII Incidencia y Progresión de la RD y factores de riesgo asociados, a los 14 años de seguimiento en pacientes diabéticos tipo 1)<sup>41</sup>, no se pudo identificar ningún caso de RDP durante un periodo de seguimiento de 10 años, en los pacientes diabéticos tipo 1 diagnosticados antes de los 10

años de edad, aunque a los 14 años de seguimiento un 6% y un 10% habían progresado a RDP y EM respectivamente<sup>34,41</sup>.

Por otro lado la Asociación Canadiense de Diabetes, (CDA) “*Canadian Diabetes Association*” en su última actualización de la GPC para la prevención y manejo de la diabetes en Canadá, recomienda que el primer cribado en pacientes diabéticos tipo 1 se realice al alcanzar los 15 años o más de edad, y tras una duración de cinco años tras el diagnóstico de la diabetes<sup>6</sup>. De nuevo las recomendaciones se sustentan en los resultados del estudio WESDR-II anteriormente mencionados y también en los resultados del WESDR-IX (Incidencia y Progresión de la RD a los 4 años de seguimiento en pacientes diabéticos diagnosticados antes de los 30 años de edad) donde ningún paciente de menos de 17 años de edad desarrolló RDP o EM<sup>6</sup>.

La guía de práctica clínica de la diabetes tipo 1 en niños y adolescentes del Consejo de Investigación Médica y Salud Nacional Australiano, (NHMRC) “*Australian National Health and Medical Research Council*” de 2005 y la Guía Consensuada de Práctica Clínica 2006-2007 de la Sociedad Internacional para la Diabetes Pediátrica y en Adolescentes, (ISPAD) “*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*” hacen recomendaciones similares, basándose en el consenso, en cuanto a cuándo comenzar el cribado de RD en pacientes diabéticos pediátricos tipo 1.

La guía australiana de la diabetes tipo 1 en niños y adolescentes recomienda que el cribado se realice anualmente, comenzando dos años después del diagnóstico de la diabetes en pacientes adolescentes, y cinco años después del diagnóstico en el caso de pacientes diabéticos prepúberales<sup>36</sup>. La ISPAD en su última actualización recomienda que el cribado de RD comience a los 11 años de edad con una duración de la diabetes de dos años, o a los 9 años de edad con una duración de la diabetes de cinco años. Y tras dos años de duración de la diabetes en el caso de pacientes adolescentes. Con respecto a la periodicidad del cribado, la ISPAD también por consenso, recomienda que en líneas generales se debiera realizar de forma anual<sup>42</sup>.

La guía de práctica clínica del manejo de la Retinopatía Diabética del NHMRC de 2008, en sus recomendaciones basadas en series de casos, aconseja comenzar el cribado de RD en niños diabéticos prepúberales al comienzo de la pubertad. Sus recomendaciones se basan en que la RD de alto riesgo es muy infrecuente en los primeros cinco años de la diabetes o antes de la pubertad<sup>33</sup>.

La guía del diagnóstico y manejo de la diabetes tipo 1 en niños, jóvenes y adultos del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido, (NICE) “*The National Institute for Health and Clinical Excellence*” coincide con la guía del manejo de la diabetes de la Red de Guías Intercolegial Escocesa (actualmente en revisión), (SIGN) “*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*” en sus recomendaciones respecto al pri-

mer cribado en niños diabéticos tipo 1 prepuberales; donde ambas recomiendan comenzar el cribado a partir de los 12 años de edad. Pero difieren en sus recomendaciones respecto al primer cribado en pacientes diabéticos tipo 1 postpuberales, donde NICE<sup>43</sup> recomienda que se realice en el momento del diagnóstico de la diabetes, y SIGN recomienda que el primer cribado se realice tres años tras el diagnóstico de la diabetes<sup>44</sup>.

### III.1.2. Primera retinografía en pacientes diabéticos tipo 2

Las recomendaciones con respecto al comienzo del cribado de RD en pacientes diabéticos tipo 2, se basan en que generalmente estos pacientes suelen permanecer varios años sin diagnosticar y se estima que desde el comienzo de la diabetes, hasta el diagnóstico de la misma pueden transcurrir entre 6 y 10 años<sup>2</sup>, lo cual conlleva la progresión de complicaciones tales como la RD, que permanecen sin tratamiento mientras tanto<sup>45</sup>.

En base a los resultados de prevalencia de RD del WESDR-III (Estudio Epidemiológico de RD en Winsconsin, en pacientes diabéticos diagnosticados a los 30 o más años de edad), cuyo objetivo era establecer la relación entre presencia y severidad de la RD y factores de riesgo asociados en pacientes diabéticos tipo 2, donde se mostraba una prevalencia de RD del 23% y del 30% en pacientes con una duración de la diabetes inferior a dos años, no insulino dependientes e insulino dependientes respectivamente<sup>46</sup>. Y en base a los resultados del UKPDS (Estudio Prospectivo de la Diabetes del Reino Unido), en pacientes diabéticos tipo 2 recientemente diagnosticados, donde se mostraba una prevalencia de RD al diagnóstico de la diabetes de un 39% en varones y de un 35% en mujeres<sup>47</sup>; se recomienda que el primer cribado de RD en pacientes diabéticos tipo 2 se realice en el momento del diagnóstico de la misma<sup>6,33,38,44,48</sup>.

## III.2. Periodicidad del cribado

El informe del Centro Danés de Evaluación de Tecnologías Sanitarias para la diabetes tipo 2, señala en primer lugar, que las personas mayores con buena regulación de la diabetes podrían explorarse con menor frecuencia, y en segundo lugar, en pacientes con retinopatía leve o sin retinopatía, con un buen control de la presión arterial y de los niveles de glucosa, el próximo control podría esperar hasta 4 años, a diferencia de la mayoría de las recomendaciones de expertos que sugieren hacer un seguimiento anual<sup>2</sup>.

La primera observación la fundamentan en el estudio de Vijan *et al.*<sup>49</sup> que presenta un análisis de coste-utilidad del cribado anual en pacientes

diabéticos tipo 2 hipotéticos (simulados en base a los datos de prevalencia de diabetes tipo 2 en la población estadounidense de mayores de 40 años de edad, según la encuesta Nacional de Salud Americana NHANES III) de distintas edades y con distintos niveles de hemoglobina glicosilada ( $\text{HbA}_{1\text{C}}$ ). En base a los resultados de este modelo teórico, los autores del estudio sugieren que en pacientes diabéticos de bajo riesgo ( $\text{HbA}_{1\text{C}} 7\%$ , 75 años y sin RD) el cribado cada 3 años es una opción ciertamente válida y definitivamente más coste-efectiva que el cribado anual. Así mismo, proponen que las recomendaciones sobre la periodicidad del cribado debieran adaptarse a las circunstancias individuales del paciente, de tal modo, sugieren como posible modelo de cribado que los pacientes de alto riesgo ( $\text{HbA}_{1\text{C}} > 10\%$ ) continúen con seguimientos anuales, y en el resto de pacientes extender la periodicidad del cribado a 2-3 años, reservando el cribado menos frecuente (cada 3 años) para los pacientes con excelente control glucémico.

La segunda observación del informe del Centro Danés de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, hace referencia al estudio de Hansson-Lundblad *et al.*<sup>50</sup> cuyo objetivo era examinar si pacientes diabéticos tipo 2 con buen control metabólico y solamente en tratamiento dietético ( $n = 117$ ), desarrollaban RD de alto riesgo durante un periodo de seguimiento de cuatro años. Los resultados del estudio muestran que de los 117 pacientes, el 19% desarrolló retinopatía mínima y 1,7% retinopatía moderada, permaneciendo libres de patología el resto. Durante el período de seguimiento, 41% de los pacientes no requirieron otro tratamiento que el dietético y de estos pacientes, el 90% permaneció libre de enfermedad ocular. Los autores del estudio concluyen que el cribado de pacientes diabéticos tipo 2 con buen control metabólico, en tratamiento solamente dietético y sin RD o con RD mínima, se podría posponer al menos 4 años.

El estudio comisionado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba)<sup>25</sup>, estimaba los intervalos más adecuados de cribado de RD a partir de la incidencia observada en los pacientes diabéticos de la Comunidad Autónoma del País Vasco, incluidos en un programa de despistaje. El estudio observaba la evolución de la RD de acuerdo a tres variables: tipo de DM, tiempo de evolución de la diabetes (inferior, igual o superior a los 10 años) y control metabólico ( $\text{HbA}_{1\text{C}}$  inferior, igual o superior a 7,5%).

La población de estudio incluía un total de 490 pacientes procedentes del servicio de Endocrinología del Hospital de Día de Cruces, con información disponible referente al grado de RD al inicio del estudio y, en al menos una visita posterior según diagnóstico oftalmológico. De estos 490 pacientes, 91% estaban en tratamiento con insulina, 70,8% eran diabéticos tipo 1 y 29,2% eran diabéticos tipo 2. Al comienzo del estudio un 58,4% se encontraban libres de RD, un 30,8% presentaba RDNP leve y un 11,4% presentaba algún grado de retinopatía de alto riesgo (tabla 20).

Las imágenes eran obtenidas con una Cámara de Retina no midriática de 45° con dispositivo de salida Polaroid® (Canon® CR4-45NM).

Los pacientes diabéticos tipo 1 mostraron un mejor control metabólico y un menor grado de retinopatía. El tiempo de evolución de la diabetes fue similar en ambos grupos (tabla 21).

Con respecto a las características basales de la población; al comienzo del estudio se observa que los pacientes con mayor grado de RD tenían un mayor tiempo de evolución de su diabetes, así como un peor control metabólico y que los pacientes sin RD o con RD leve eran fundamentalmente diabéticos tipo 1 (tabla 22).

De la muestra de pacientes sin RD al inicio del estudio ( $n = 286$ ), a los dos años de seguimiento el 86% permaneció libre de cualquier tipo de retinopatía. Por tipos de diabetes, el 89% de los diabéticos tipo 1 y el 75% de los diabéticos tipo 2 permanecieron libres de retinopatía. Por grado de control metabólico, el 87% de los pacientes con niveles de HbA<sub>1C</sub> inferior o igual a 7,5%, y el 86% de los pacientes con niveles de HbA<sub>1C</sub> superior al 7,5% permanecieron libres de retinopatía. Y por tiempo de evolución de su diabetes, el 88% de los pacientes con una evolución inferior o igual a los 10 años, y el 84% de los pacientes con una evolución superior a los 10 años permanecieron libres de RD. Aunque en ninguno de los dos últimos casos esto resultó ser estadísticamente significativo,  $p > 0,05$  (tabla 6).

**Tabla 6.** Estudio comisionado por Osteba<sup>25</sup>. Probabilidad de permanecer libre de cualquier tipo de RD, por intervalos de tiempo, en pacientes diabéticos sin RD ( $n = 286$ )

Pacientes diabéticos sin RD al principio del estudio	Probabilidad [IC 95%] de permanecer libre de cualquier tipo de RD al final del:					
	1. <sup>er</sup> año	2. <sup>o</sup> año	3. <sup>er</sup> año	4. <sup>o</sup> año	5. <sup>o</sup> año	6. <sup>o</sup> año
Total	98% [95-99]	86% [82-90]	69% [63-75]	48% [42-55]	23% [17-30]	6% [2-12]
Diabéticos tipo 1 ( $p < 0,01$ )	98% [95-99]	89% [84-93]	73% [66-79]	53% [46-61]	27% [19-35]	6% [2-13]
Diabéticos tipo 2 ( $p < 0,01$ )	96% [87-99]	75% [62-84]	55% [41-67]	31% [18-45]	10% [3-22]	5% [1-19]
Según el control metabólico ( $p = 0,277$ )						
Pacientes con HbA <sub>1C</sub> $\leq 7,5\%$	98% [94-99]	87% [79-92]	72% [63-80]	50% [40-60]	26% [16-37]	8% [2-19]
Pacientes con HbA <sub>1C</sub> $> 7,5\%$	98% [94-99]	86% [79-90]	66% [58-73]	48% [39-57]	21% [14-30]	4% [1-12]

**Tabla 6. (continuación)**

Pacientes diabéticos sin RD al principio del estudio	Probabilidad [IC 95%] de permanecer libre de cualquier tipo de RD al final del:					
	1 <sup>er</sup> año	2. <sup>o</sup> año	3. <sup>er</sup> año	4. <sup>o</sup> año	5. <sup>o</sup> año	6. <sup>o</sup> año
<b>Según el tiempo de evolución de la diabetes (<math>p = 0,258</math>)</b>						
≤ 10 años	99% [95-99]	88% [82-92]	74% [66-81]	51% [42-60]	24% [16-33]	6% [1-15]
> 10 años	96% [92-98]	84% [77-90]	63% [53-71]	46% [36-55]	22% [14-32]	6% [1-16]

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%, HbA<sub>1C</sub> = hemoglobina glicosilada, n = número de pacientes, RD = retinopatía diabética.

En cuanto a la incidencia de RD de alto riesgo, se observa que en la muestra de pacientes sin RD al inicio del estudio (n = 286), después de cuatro años el 97% permaneció libre de RD de alto riesgo. Por tipo de diabetes, el 98% de los pacientes diabéticos tipo 1, y el 92% de los pacientes diabéticos tipo 2, permanecieron libres de RD de alto riesgo. Por grado de control metabólico, el 99% de los pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada inferior o igual a 7,5%, y el 96% de los pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada superior al 7,5%, permanecieron libres de retinopatía de alto riesgo. Y por tiempo de evolución de la diabetes, el 98% de los pacientes con una evolución inferior o igual a los 10 años, y el 97% de los pacientes con una evolución superior a los 10 años, permanecieron libres de RD de alto riesgo. Como anteriormente, en ninguno de los dos últimos casos esto resultó ser estadísticamente significativo,  $p > 0,05$  (tabla 7).

**Tabla 7. Estudio comisionado por Osteba<sup>25</sup>. Probabilidad de permanecer libre de RD de alto riesgo por intervalos de tiempo en los pacientes diabéticos sin RD (n = 286)**

Pacientes diabéticos sin RD al principio del estudio	Probabilidad [IC 95%] de permanecer libre de RD de alto riesgo al final del:					
	1 <sup>er</sup> año	2. <sup>o</sup> año	3. <sup>er</sup> año	4. <sup>o</sup> año	5. <sup>o</sup> año	6. <sup>o</sup> año
Total	100%	99% [96-99]	98% [95-99]	97% [94-99]	87% [76-93]	87% [76-93]
Diabéticos tipo 1 ( $p < 0,01$ )	100%	99% [96-99]	98% [95-99]	98% [95-99]	92% [81-97]	92% [81-97]
Diabéticos tipo 2 ( $p < 0,01$ )	100%	97% [86-99]	97% [86-99]	92% [70-98]	59% [25-82]	59% [25-82]

**Tabla 7. (continuación)**

Pacientes diabéticos sin RD al principio del estudio	Probabilidad [IC 95%] de permanecer libre de RD de alto riesgo al final del:					
	1 <sup>er</sup> año	2. <sup>º</sup> año	3 <sup>er</sup> año	4. <sup>º</sup> año	5. <sup>º</sup> año	6. <sup>º</sup> año
<b>Según el control metabólico (<i>p</i> = 0,317)</b>						
Pacientes con HbA <sub>1C</sub> ≤ 7,5%	100%	99% [94-99]	99% [94-99]	99% [94-99]	91% [70-97]	91% [70-97]
Pacientes con HbA <sub>1C</sub> > 7,5%	100%	99% [94-99]	98% [93-99]	96% [89-99]	85% [68-93]	85% [68-93]
<b>Según el tiempo de evolución de la diabetes (<i>p</i> = 0,247)</b>						
≤ 10 años	100%	99% [95-99]	99% [95-99]	98% [90-99]	91% [76-97]	91% [76-97]
> 10 años	100%	99% [93-99]	97% [92-99]	97% [92-99]	83% [63-92]	83% [63-92]

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%, HbA<sub>1C</sub> = hemoglobina glicosilada, n = número de pacientes, RD = retinopatía diabética, RD alto riesgo = RDNP moderada o superior y/o edema macular.

El estudio LDES<sup>26</sup> en la cohorte de pacientes diabéticos tipo 2, calculaba los intervalos óptimos de cribado según el grado de severidad de la RD presente al inicio del estudio, y a partir de la incidencia acumulada por año de estudio. La población de estudio, incluía a todos los pacientes diabéticos tipo 2 procedentes de atención primaria (AP) registrados en el área de salud correspondiente a Liverpool, y de los que se disponía de una retinografía inicial y de al menos otra retinografía posterior (n = 4.770). Las imágenes fueron obtenidas mediante una cámara Canon CR4-45NM de 45° (Canon UK, Reigate, UK) o una Topcon TRC 50 SX de 50° (Topcon Great Britain, Newbury, UK) tras dilatar la pupila a los pacientes mediante agentes midriáticos. Con respecto a las características basales de los pacientes sin RD al inicio del estudio (n = 3.743), un 6% se encontraban en tratamiento con insulina, un 44% estaban en tratamiento con hipoglucemiantes orales y el 50% restante estaban siendo controlados mediante dieta. Los pacientes que al inicio del estudio, presentaban mayor grado de RD tenían un mayor tiempo de evolución de su diabetes, y un mayor uso de hipoglucemiantes orales (tabla 23).

La incidencia anual acumulada en pacientes diabéticos sin RD al inicio del estudio, para desarrollar cualquier tipo de RD fue de 5,3% al final del primer año y de 30,5% al final del quinto año. La incidencia anual acumulada para el desarrollo de RD de alto riesgo, fue de 0,3% al final del primer año y de 3,9% al final del quinto año (tabla 8).

**Tabla 8. Estudio LDES<sup>26</sup>. Incidencia acumulada: riesgo de desarrollar cualquier tipo de RD, RD preproliferativa, maculopatía de alto riesgo y RD de alto riesgo por intervalo de tiempo, en pacientes diabéticos tipo 2 sin RD al inicio del estudio (n = 3.743)**

Incidencia [IC 95%] acumulada al final del:	1. <sup>er</sup> año	2. <sup>o</sup> año	3. <sup>er</sup> año	4. <sup>o</sup> año	5. <sup>o</sup> año	6. <sup>o</sup> año
Cualquier tipo de RD	5,3% [4,6-6,0]	10,9% [9,8-11,8]	16,7% [15,3-18,1]	25,2% [23,3-27,1]	30,5% [28,2-32,8]	38,1% [35,1-41,2]
RD preproliferativa leve (nivel 30)	0,3% [0,1-0,5]	1,0% [0,7-1,3]	2,0% [1,5-2,5]	3,3% [2,5-4,1]	5,5% [4,2-6,8]	7,1% [5,4-8,8]
Maculopatía de alto riesgo	0,2% [0,1-0,4]	0,6% [0,3-0,9]	1,1% [0,7-1,5]	1,7% [1,1-2,3]	3,2% [2,2-4,2]	4,8% [3,3-5,0]
RD de alto riesgo	0,3% [0,1-0,5]	0,8% [0,5-1,1]	1,6% [1,1-2,1]	2,1% [1,5-2,7]	3,9% [2,8-5,0]	6,1% [4,4-7,8]

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%, n = número de pacientes, RD = retinopatía diabética, RD alto riesgo = RD ≥ nivel 40 o maculopatía de alto riesgo o ambos.

Los pacientes diabéticos tipo 2 sin RD, pero con historias clínicas de diabetes de más larga duración, presentaban un mayor riesgo para el desarrollo de RD de alto riesgo, de tal forma que los pacientes con diabetes de más de 20 años de duración, presentaban a los 3 años una incidencia acumulada de 13,5% comparado con una incidencia acumulada de 0,7% en los pacientes con diabetes de menos de 10 años de evolución (tabla 25).

La incidencia acumulada a los 5 años, para el desarrollo de RD de alto riesgo en los pacientes diabéticos tipo 2 sin retinopatía al inicio del estudio, variaba también según el tipo de tratamiento recibido, siendo los pacientes tratados con insulina los que presentaban una mayor incidencia acumulada: 23,3% en pacientes tratados con insulina, 4,4% en pacientes bajo tratamiento oral y 1,4% en los pacientes controlados mediante dieta (tabla 26). Los pacientes sin RD que al inicio del estudio estaban siendo tratados mediante dieta o hipoglucemiantes orales, y que finalmente acabaron necesitando tratamiento con insulina (n = 326), presentaron una incidencia acumulada a los 5 años para el desarrollo de RD de alto riesgo de 7,0% (IC 95% 2,3-11,7).

El estudio LDES<sup>27</sup> en la cohorte de pacientes diabéticos tipo 1, calculaba del mismo modo que en la cohorte de pacientes diabéticos tipo 2, los intervalos óptimos de cribado a partir de la incidencia acumulada por año de estudio y según el grado de severidad de RD presente al inicio del estudio. La población de estudio, incluía a todos los pacientes diabéticos tipo 1 procedentes de AP registrados en el área de salud correspondiente a Liverpool, de los que se disponía de una retinografía inicial y de al menos otra retino-

grafía posterior ( $n = 501$ ). Las características basales de la población se muestran en la tabla 24. La obtención de las imágenes se realizó siguiendo el mismo procedimiento que en la cohorte de pacientes diabéticos tipo 2.

La incidencia anual acumulada, en pacientes diabéticos sin RD al inicio del estudio para desarrollar cualquier tipo de RD, fue de 7,8% al final del primer año y de 36,8% al final del quinto año. La incidencia anual acumulada para el desarrollo de RD de alto riesgo, fue de 0,3% al final del primer año y de 3,9% al final del quinto año (tabla 9).

**Tabla 9. Estudio LDES<sup>27</sup>. Incidencia acumulada: riesgo de desarrollar cualquier tipo de RD, RD preproliferativa, maculopatía de alto riesgo y RD de alto riesgo por intervalo de tiempo, en pacientes diabéticos tipo 1 sin RD al inicio del estudio ( $n = 305$ )**

Incidencia [IC 95%] acumulada al final del:	1. <sup>er</sup> año	2. <sup>º</sup> año	3. <sup>er</sup> año	4. <sup>º</sup> año	5. <sup>º</sup> año	6. <sup>º</sup> año
Cualquier tipo de RD	7,8% [4,7-10,9]	14,2% [9,9-18,5]	23,2% [17,7-28,7]	28,3% [22,0-34,6]	36,8% [29,6-44,1]	45,3% [36,9-53,7]
Retinopatía preproliferativa leve (nivel 30)	0,3% [0,0-0,9]	1,2% [0,0-2,5]	1,8% [0,2-3,4]	2,7% [0,8-4,7]	5,6% [2,8-8,4]	7,9% [4,3-11,5]
Maculopatía de alto riesgo	0,3% [0,0-0,9]	0,8% [0,0-1,8]	1,3% [0,0-2,6]	3,2% [1,1-5,3]	3,2% [1,0-5,4]	3,2% [0,8-5,7]
RD de alto riesgo	0,3% [0,0-0,9]	0,8% [0,0-1,8]	1,3% [0,0-2,7]	3,2% [1,0-5,4]	3,9% [1,4-5,4]	5,4% [2,3-8,5]

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%,  $n$  = número de pacientes, RD = retinopatía diabética, RD alto riesgo = RD > nivel 30 o maculopatía de alto riesgo o ambos.

El estudio de evaluación del sistema de cribado de RD islandés<sup>28</sup>, evalúa la seguridad de realizar dicho cribado en pacientes diabéticos sin RD cada dos años. En Islandia, los programas de cribado se realizan bajo el cuidado del oftalmólogo y el examen se realiza mediante lámpara de hendidura y pupila dilatada. Los pacientes sin RD son sometidos a un proceso bienal de cribado, y en el momento en que desarrollan cualquier grado de RD, son referidos a un sistema de seguimiento anual o más frecuente según el criterio del oftalmólogo.

El estudio de seguridad del sistema bienal de cribado de RD islandés, evalúa la evolución de 296 pacientes diabéticos sin RD (33% pacientes diabéticos tipo 1 y 67% pacientes diabéticos tipo 2) a lo largo de un periodo de 10 años (1995-2005). Las características basales de la muestra de estudio aparecen en la tabla 27.

Al final de 10 años, 58% de los pacientes permanecieron libres de RD, 32% desarrollaron RDNP leve, 8% desarrollaron RD preproliferativa, y 3% desarrollaron RD de alto riesgo (4 casos de EM diabético, 2 casos de RD proliferativa y 2 casos de RD proliferativa junto con EM). Con respecto al control metabólico y a la duración de la diabetes de los pacientes participantes en el estudio, los pacientes con una mayor duración de su diabetes y con un peor control de su glucemia, aparecían con más frecuencia en los grupos con RD de más gravedad (tabla 28).

En el estudio, ningún paciente evolucionó de no tener RD a RD de alto riesgo en menos de dos años. Todos los pacientes que desarrollaron RD de alto riesgo, ya habían sido diagnosticados anteriormente con algún estadio inferior de RD y habían sido referidos a un programa de cribado anual.

### III.2.1. Discusión

En base a los resultados anteriores, los autores del estudio comisionado por Osteba recomiendan para el despistaje de RD de alto riesgo mediante cámara de retina de 45°, en pacientes diabéticos sin RD, una periodicidad de cribado de 4 años en pacientes diabéticos tipo 1 y de 3 años en pacientes diabéticos tipo 2<sup>25</sup>.

En base a los resultados obtenidos, los autores del estudio LDES calculan para pacientes diabéticos tipo 2 sin RD, un periodo medio de cribado de 0,9 años (IC 95% 0,8-1,1) para mantenerse libre de cualquier tipo de RD con una probabilidad del 95%. Y un periodo de cribado de 5,4 años (IC 95% 4,7-6,3) para mantenerse libre de RD de alto riesgo con una probabilidad del 95%. Para los pacientes diabéticos tipo 2 sin RD pero con factores de riesgo (en tratamiento con insulina, o evolución de la diabetes de más de 20 años o ambos) el periodo de cribado recomendado para mantenerse libre de RD de alto riesgo con una probabilidad del 95% es de 1 año<sup>26</sup>.

Los autores del estudio LDES, concluyen que una periodicidad aproximada de 5 años en los pacientes diabéticos tipo 2 sin RD, conllevaría no sólo dificultades administrativas sino también riesgo de que los niveles de cumplimiento por parte de los pacientes disminuyeran, así mismo, los autores reconocen que el intervalo de 5 años sería factible siempre y cuando la técnica de cribado tenga una sensibilidad y especificidad similar a la empleada por ellos, de forma tal, que si se usara una técnica de cribado de inferior sensibilidad, combinada con un periodo de cribado tan amplio podría significar la pérdida de demasiados pacientes con RD de alto riesgo. Por tanto, los autores finalmente recomiendan un intervalo de cribado de 3 años para pacientes diabéticos tipo 2 sin RD y sin factores de riesgo, y de 1 año para pacientes diabéticos tipo 2 sin RD y factores de riesgo (en tratamiento con insulina, o evolución de la diabetes de más de 20 años o ambos)<sup>26</sup>.

En el caso de los pacientes diabéticos tipo 1 sin RD, los autores del estudio LDES, calculan que el intervalo medio de cribado para mantenerse libre de RD de alto riesgo con una probabilidad del 95% es de 5,7 años (IC 95% 3,5-7,6). De nuevo, por razones de posible disminución en los niveles de cumplimiento por parte de los pacientes, los autores finalmente recomiendan como quizás más apropiado, un periodo de cribado de 2-3 años para pacientes diabéticos tipo 1 sin RD<sup>27</sup>.

Con respecto al estudio de seguridad del sistema bienal de cribado islandés<sup>28</sup>, los autores concluyen que dado que un 50% de la población diabética islandesa tipo 1 y un 60% de la población diabética islandesa tipo 2 no presentan RD, un sistema de cribado bienal resulta apropiado y suficiente en su medio. Los autores sugieren que en base a los resultados del estudio LDES, un periodo de cribado incluso más amplio todavía, en este tipo de población, podría ser factible. Dado que la progresión de la RD depende del control de la glucemia, presión arterial, duración de la diabetes y otros factores, y dado que la población diabética islandesa parece tener un buen control glucémico y de presión arterial, los autores advierten que sus resultados pueden no ser de aplicación a otras poblaciones diabéticas con un pobre control metabólico.

Los intervalos medios de cribado, para mantenerse libre de RD de alto riesgo en pacientes diabéticos sin RD, difieren entre los dos estudios de seguimiento (estudio comisionado por Osteba y el estudio LDES) incluidos en esta revisión (tabla 10).

**Tabla 10. Intervalo medio de cribado, para permanecer libre de RD de alto riesgo con una probabilidad del 95%, en pacientes diabéticos sin RD según tipo de diabéticos<sup>25,26,27</sup>**

	Estudio comisionado Osteba	Estudio LDES
Diabéticos tipo 1 sin RD	4 años	5,7 años
Diabéticos tipo 2 sin RD	3 años	5,4 años
Diabéticos tipo 2 sin RD con factores de riesgo (duración diabetes > 20 años y/o insulina)		1 año

RD = Retinopatía diabética, LDES = Liverpool Diabetic Eye Study.

El estudio comisionado por Osteba y el estudio LDES no son comparables, principalmente porque las poblaciones de estudio difieren en sus características basales. La población del estudio LDES, (tanto la cohorte de pacientes diabéticos tipo 1, como la cohorte de pacientes diabéticos tipo 2)

provenía de AP, mientras que la población del estudio comisionado por Osteba procedía del Servicio de Endocrinología del Hospital de Cruces y por tanto, es de esperar que esta última fuera una población más selecta, en cuanto a mayores complicaciones, historia clínica más avanzada y necesidad de mayor apoyo clínico.

Así, en el caso de los pacientes diabéticos tipo 2 sin RD al comienzo del estudio, se observa que la población del estudio comisionado por Osteba, presenta una mayor duración de la diabetes y un mayor uso del tratamiento con insulina (tabla 11). Esta diferencia en duración de la diabetes y en uso de insulina, como comentan los autores del estudio, es una posible explicación a la diferencia en los períodos de cribado recomendados entre ambos estudios.

**Tabla 11. Estudio comisionado por Osteba<sup>25</sup> y estudio LDES<sup>26</sup>. Características basales de los pacientes diabéticos tipo 2 sin RD**

	Estudio comisionado Osteba (n = 60)	Estudio LDES (n = 3.743)
Duración de la diabetes (años)	Media 10,5	Mediana 3,0 [RIC 0,8-4,0]
Tratamiento con insulina (%)	58,3	6

RD = Retinopatía diabética, LDES = Liverpool Diabetic Eye Study, RIC = rango intercuartílico.

Finalmente el tamaño muestral del estudio LDES, en la cohorte de pacientes diabéticos tipo 2, permite observar que los pacientes diabéticos tipo 2 sin RD y con una duración de la diabetes de más de 20 años, presentaban una incidencia acumulada de RD de alto riesgo de 13,5% a los 3 años de seguimiento (tabla 25).

El estudio LDES, sin embargo, no permite evaluar la influencia del control glucémico sobre la progresión de la RD, (tanto en la cohorte de pacientes diabéticos tipo 1, como en la cohorte de pacientes diabéticos tipo 2) porque los datos referentes a los valores de HbA<sub>1C</sub> no fueron recogidos. Pero si permite establecer relación entre tipo de tratamiento y evolución de la RD en la cohorte de pacientes diabéticos tipo 2, de tal modo, observan que en pacientes diabéticos tipo 2 sin RD tratados con insulina, la incidencia acumulada de RD de alto riesgo era de 23,3% a los 5 años de seguimiento (tabla 26). Es posible que la mayor incidencia de RD de alto riesgo en los pacientes diabéticos tipo 2 tratados con insulina se deba, a que estos pacientes son también los que tienden a presentar una mayor duración de la diabetes. El estudio LDES, no proporciona los datos de duración de la diabetes en los pacientes tratados con insulina, así que no es posible establecer claramente la influencia del factor insulina sobre el desarrollo de RD de alto riesgo.

En la cohorte de pacientes diabéticos tipo 2 del estudio LDES, sólo un 6,5% de los pacientes diabéticos sin RD presentaba alguna de estas características consideradas como factores de riesgo (duración de la diabetes de más de 20 años y/o tratamiento con insulina). Es en estos pacientes, pacientes diabéticos tipo 2 sin RD pero con factores de riesgo, donde los autores del estudio recomiendan un periodo de cribado anual. En el resto de la población, pacientes diabéticos tipo 2 sin RD y sin factores de riesgo, los cuales constituyan la mayor parte de la muestra (72%), los autores recomiendan ampliar el periodo de cribado, sin que esto suponga riesgo de desarrollo de RD de alto riesgo para estos pacientes.

Con respecto a la influencia de los factores de riesgo (duración de la diabetes y control glucémico), en el desarrollo de RD de alto riesgo en los pacientes diabéticos sin RD del estudio comisionado por Osteba, se observa que hay una menor probabilidad de permanecer libre de RD tanto en los pacientes con mayor duración de la diabetes (más de 10 años de duración) como en los pacientes que presentan peor control glucémico ( $\text{HbA}_{1\text{C}} > 7,5\%$ ) (tabla 7), pero ésta menor probabilidad de permanecer libre de RD de alto riesgo, no llega a afectar las recomendaciones sobre periodicidad del cribado. También hay que tener en cuenta, que aunque estas diferencias resultan ser estadísticamente no significativas, esto probablemente sea debido al tamaño muestral. Tal es así, que los autores del estudio sugieren el desarrollo de un estudio de mayor tamaño muestral en nuestro medio, donde se analice la presencia simultánea de diversos factores de riesgo.

Los resultados del estudio LDES, ofrece unos intervalos de cribado que los autores consideran ser demasiado amplios como para poder garantizar el cumplimiento por parte de los pacientes, de tal forma, que finalmente recomiendan periodos de cribado de 3 años para los pacientes diabéticos tipo 2 sin RD y sin factores de riesgo, de 1 año para pacientes diabéticos tipo 2 sin RD pero con factores de riesgo y de 2-3 años para pacientes diabéticos tipo 1 (tabla 12).

**Tabla 12. Periodos de cribado recomendados para permanecer libre de RD de alto riesgo con una probabilidad del 95% en pacientes diabéticos sin RD según tipo de diabetes<sup>25,26,27</sup>**

	Estudio comisionado Osteba	Estudio LDES
Diabéticos tipo 1 sin RD	4 años	2-3 años
Diabéticos tipo 2 sin RD	3 años	3 años
Diabéticos tipo 2 sin RD con factores de riesgo (duración diabetes > 20 años y/o insulina)		1 año

RD = Retinopatía diabética, LDES = Liverpool Diabetic Eye Study.

### III.3. Lectura de retinografías

El estudio de Castro *et al.*<sup>29</sup> tenía como objetivo establecer el grado de concordancia en la evaluación de imágenes digitales del fondo del ojo obtenidas mediante cámara fundoscópica no midriática, entre un oftalmólogo y un médico de AP, con idea de evaluar la posibilidad de que los médicos de AP pudieran inspeccionar imágenes digitales y referir a los oftalmólogos solamente aquellos casos donde hubiera afectación retiniana.

El grado de acuerdo en la interpretación de las imágenes entre oftalmólogo y médico de AP se analizó mediante el uso del índice de concordancia kappa ( $\kappa$ ) (tabla 29). Los autores del estudio consideraron que un valor de kappa superior a 0,7 era un buen grado de concordancia.

Tras evaluar 776 imágenes procedentes de 194 pacientes de AP (64 pacientes diabéticos, 59 pacientes hipertensos y 71 pacientes diabéticos e hipertensos), el médico de AP debía establecer la presencia o ausencia de lesiones retinianas indicativas de retinopatía hipertensiva o RD. Para la selección de la muestra se excluyeron todos aquellos pacientes con lesiones retinianas conocidas de antemano. El estándar de comparación lo constitúa la interpretación del oftalmólogo, el cual había inspeccionado las imágenes con anterioridad. El médico de AP estaba al tanto de la historia clínica de los pacientes (diabetes, hipertensión o ambos) pero desconocía el diagnóstico por parte del oftalmólogo.

Tras la inspección de las imágenes, el médico de AP estableció que en el grupo de pacientes diabéticos ( $n = 64$ ), 4 pacientes presentaban lesión y 60 pacientes no presentaban lesión. En este grupo, el oftalmólogo estableció lesión en 6 pacientes y no lesión en 58. Índice de concordancia kappa 0,80.

En el grupo de pacientes hipertensos ( $n = 59$ ), el médico AP determinó que no había lesión presente en ninguno de los 59 pacientes. En este grupo, el oftalmólogo estableció lo mismo, no había presencia de retinopatía hipertensiva en ninguno de los 59 pacientes. Índice de concordancia kappa 1,00.

Finalmente en el grupo de pacientes diabéticos e hipertensos ( $n = 71$ ), el médico de AP diagnosticó lesión en 8 pacientes y no lesión en 63. El oftalmólogo en este grupo, estableció lesión en 11 pacientes y no lesión en 60. Índice de concordancia kappa 0,79.

El número de falsos negativos diagnosticados por parte del médico de AP ascendió a un total de cinco.

El estudio de Andonegui *et al.*<sup>30</sup> establecía como objetivo determinar el grado de concordancia en la interpretación de retinografías no midriáticas de pacientes diabéticos, entre oftalmólogos y un grupo de cuatro médicos de AP; éstos últimos habiendo sido sometidos previamente a un proceso de formación, el cual constaba de dos fases, una fase presencial de 4 horas y una fase de formación *on-line*".

Para la valoración de la concordancia se utilizó el índice kappa ( $\kappa$ ) (tabla 29). Los autores del estudio estimaron adecuado un índice de concordancia kappa del 85%.

Tras examinar la muestra de estudio (1000 imágenes de 200 pacientes diabéticos, 100 pacientes con RD y 100 pacientes sin RD), los médicos de AP participantes debían establecer la presencia o ausencia de RD. El estándar de comparación lo constituía la interpretación previa por parte de los oftalmólogos.

El porcentaje de diagnósticos coincidentes entre médicos de AP y oftalmólogos oscilaba entre 97,5% y 89%, con un número de falsos negativos entre 13 y 4, y un índice kappa entre 0,95 y 0,8 (tabla 13).

**Tabla 13. Estudio de Andonegui et al.<sup>30</sup> Resultados de la interpretación de retinografías**

Médico de AP	Diagnósticos correctos	Falsos positivos	Falsos negativos	No valorados	$\kappa$	IC 95%
1	195 (97,5%)	1	4	0	0,95	0,90-0,99
2	193 (96,5%)	3	4	0	0,93	0,80-0,98
3	180 (90%)	7	13	0	0,81	0,73-0,89
4	178 (89%)	14	6	2	0,80	0,72-0,88

AP = Atención primaria,  $\kappa$  = índice kappa, IC 95% = intervalo de confianza del 95%.

El estudio de Ruamviboonsuk *et al.*<sup>31</sup> establecía como objetivo evaluar el grado de acuerdo en la interpretación de imágenes digitales entre diferentes grupos profesionales de oftalmología, personal médico y no médico (tres oftalmólogos generales, tres especialistas en retina, tres enfermeras de oftalmología y tres fotógrafos de oftalmología) en el cribado de RD.

El grado de acuerdo se analizó mediante el índice kappa ( $\kappa$ ) para múltiples evaluadores y mediante el índice  $\kappa$  para dos evaluadores (tabla 29).

Tras la inspección de la muestra (400 imágenes individuales seleccionadas aleatoriamente de pacientes diabéticos procedentes de un hospital local), los profesionales participantes en el estudio debían establecer el grado de severidad de las lesiones presentes, establecer la presencia o ausencia de EM diabético y así mismo qué pacientes debían ser referidos al oftalmólogo. El estándar de comparación en este caso, venía dado por el consenso entre los tres especialistas de retina. Previo a la inspección de las imágenes, a los profesionales no médicos se les impartió unas sesiones de formación teórico-práctica.

Con respecto al grado de acuerdo de los distintos profesionales dentro de cada grupo, los especialistas en retina fueron los que presentaron mejores índices de kappa en todos los casos: en el establecimiento del grado de severidad de la lesión y en la determinación de ausencia o presencia de EM alcanzaron un grado de acuerdo moderado, en la determinación de los casos que debían ser referidos al oftalmólogo alcanzaron un grado de acuerdo sustancial. Dentro del grupo de oftalmólogos, el grado de acuerdo fue discreto tanto en el establecimiento del grado de severidad como en la determinación de los casos a referir e insignificante en la determinación de ausencia o presencia de EM. Con respecto al grupo de enfermeras, presentaron grado de concordancia discreto en cuanto a la severidad de la lesión e insignificante tanto en la determinación de ausencia o presencia de EM, como en la determinación de los casos que debían ser referidos. Finalmente en el caso de los fotógrafos el grado de acuerdo fue discreto en todos los casos (tabla 14).

**Tabla 14.** Estudio de Ruamviboonsuk et al.<sup>31</sup> Valores de concordancia ( $\kappa$ ) entre los distintos participantes dentro de cada grupo,  $p<0,001$

	Grado de severidad de RD	Presencia o ausencia de EM	Referir al oftalmólogo
Especialistas de retina	0,58	0,58	0,63
Oftalmólogos generales	0,36	0,19	0,24
Fotógrafos	0,37	0,38	0,30
Enfermeras	0,26	0,20	0,20
Todos los participantes	0,34	0,27	0,28

RD = Retinopatía diabética, EM = edema macular,  $\kappa$  = índice kappa para múltiples evaluadores.

Cuando se compara cada grupo de profesionales con el estándar de comparación, se observa que el grado de acuerdo alcanzado por los especialistas de retina fue sustancial en los tres casos. Para oftalmólogos, fotógrafos y enfermeras el grado de acuerdo alcanzado fue discreto en los tres casos (tabla 15).

**Tabla 15.** Estudio de Ruamviboonsek et al.<sup>31</sup> Valores de concordancia ( $\kappa$ ) entre los distintos grupos y el estándar de comparación,  $p<0,001$

	Grado de severidad de RD	Presencia o ausencia de EM	Referir al oftalmólogo
Especialistas de retina	0,63	0,65	0,67
Oftalmólogos generales	0,38	0,21	0,24
Fotógrafos	0,34	0,36	0,30
Enfermeras	0,27	0,24	0,24
Todos los participantes	0,35	0,28	0,29

RD = Retinopatía diabética, EM = edema macular,  $\kappa$  = índice kappa.

El estudio de Ruamviboonsek et al. también calcula la sensibilidad y la especificidad de cada participante para determinar los casos que se han de referir al oftalmólogo (tabla 31).

El estudio de Farley et al.<sup>32</sup> tenía como uno de sus objetivos analizar el grado de acuerdo en la interpretación de imágenes no midriáticas de un solo campo, obtenidas mediante cámara no midriática entre un oftalmólogo y 8 médicos de AP, habiendo éstos últimos recibido formación previa en lectura de imágenes obtenidas mediante retinógrafo. La evaluación por parte del oftalmólogo constitúa el estándar de comparación.

El estudio de Farley et al. evaluaba la precisión de los médicos de AP en la identificación de RD y en la determinación de aquellos pacientes que necesitaban ser referidos al oftalmólogo (pacientes con RD grave, otras anomalías, anomalías desconocidas, o imágenes inadecuadas). Los resultados de la evaluación de imágenes se analizaron en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Tras evaluar las imágenes procedentes de 1.040 pacientes diabéticos de AP, el oftalmólogo estableció que 113 pacientes (10,9%) presentaban algún grado de RD, de los cuales en 46 pacientes (40,7%) se trataba de casos de RD grave. A este respecto, los médicos de AP establecieron que 156 pacientes (15%) presentaban algún grado de RD y entre ellos 69 pacientes (44%) presentaban RD grave (tabla 16). De entre los 69 casos clasificados como RD grave por los médicos de AP, sólo 41 pacientes fueron correctamente clasificados, según criterio del oftalmólogo, lo cual supone la pérdida de 5 pacientes o falsos negativos (10,8%) (tabla 34).

Con respecto al número total de casos que requerían ser derivados al oftalmólogo, los médicos de AP refirieron un mayor número de pacientes que el oftalmólogo, 356 frente a 344, pero sólo 309 pacientes fueron clasificados correctamente, lo cual supone un total de 35 pacientes (10,2%) no referidos (tabla 33). Los motivos principales de esta pérdida fueron la dificultad a la hora de reconocer imágenes inadecuadas, y otras anomalías no descritas en el programa de formación.

**Tabla 16. Estudio de Farley et al.<sup>32</sup> Resultados de la interpretación de imágenes procedentes de 1.040 pacientes**

Pacientes n = 1.040	Oftalmólogo	Médicos de AP	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Cualquier tipo de retinopatía	113	156	0,85	0,94	0,62	0,98
Referidos por otras anomalías	39	26	0,66	0,97	0,38	0,96
Referidos por retinopatía diabética grave	46	69	0,89	0,97	0,59	0,97
Referidos por imagen inadecuada	302	296	0,87	0,96	0,89	0,95
Total de pacientes referidos	344	356	0,90	0,93	0,87	0,95

AP = Atención primaria, VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo, n = número de pacientes.

### III.3.1. Discusión

Los autores del estudio de Castro *et al.*<sup>29</sup> concluyen que dado el buen grado de acuerdo entre las observaciones del médico de AP y las observaciones del oftalmólogo, la interpretación de imágenes digitales por parte de los médicos de AP podría reducir el número de pacientes referidos hacia la atención especializada. Los autores también señalan la importancia de suministrar una formación adecuada a estos médicos de AP, con el objetivo de reducir el número de falsos negativos y permitir una selección fiable de los casos que han de ser referidos.

Los autores del estudio de Andonegui *et al.*<sup>30</sup> concluyen que en base a los resultados finales de concordancia (entre 80 y 95%, y ya que en todos los casos el intervalo de confianza incluía el 85%) todos los participantes alcanzaron niveles de concordancia adecuados. Y por tanto, los médicos de AP con entrenamiento similar al de este estudio, son capaces de diferenciar con una alta fiabilidad, un fondo de ojo normal de un fondo de ojo con RD, en imágenes obtenidas mediante un sistema de retinografía no midriática.

Los autores del estudio de Ruamviboonsuk *et al.*<sup>31</sup> concluyen que los especialistas de retina son los profesionales con la mayor fiabilidad para la interpretación de las imágenes. Con respecto a los otros grupos de profesionales, los autores concluyen que es esencial una formación continuada, incluso en el grupo de oftalmólogos donde la baja concordancia en la determinación de EM, se debe a que dos de los oftalmólogos diagnosticaron un inusual elevado número de casos de EM diabético, (los autores aclaran, que es difícil diagnosticar EM a través de una única foto en ausencia de exudados duros usando imágenes no estereoscópicas). Con respecto al personal no

médico, los autores del estudio concluyen que a la hora de interpretar imágenes, se debería dar prioridad a aquellas personas con experiencia en fotografías de fondo de ojo, y remarcan que un curso de dos días (formación teórico-práctica impartida a los profesionales no médicos en este estudio) no es preparación suficiente para el personal no médico, y que un programa de formación más completo junto con sesiones de recordatorio son necesarios. Pero señalan, que los resultados obtenidos de sensibilidad y especificidad, apuntarían hacia la capacidad potencial del personal no médico para detectar casos de retinopatía que hayan de ser referidos al oftalmólogo (tabla 31).

Los autores del estudio de Farley *et al.*<sup>32</sup> concluyen que los médicos de AP son capaces de realizar el cribado de RD mediante lectura de imágenes digitales obtenidas con cámara no midriática, tras recibir formación específica para llevar a cabo la lectura. Consideran por el contrario, que ampliar el programa de formación para permitir el reconocimiento de otras anomalías distintas a la RD, resultaría difícil de llevar a cabo.

A partir de los datos suministrados en el estudio Farley *et al.* relacionados con la detección de RD (tabla 16) y considerando los resultados del oftalmólogo como estándar de comparación, se puede calcular el índice de concordancia kappa (tablas 32, 33 y 34).

Los estudios de Castro *et al.*, Andonegui *et al.* y Farley *et al.*, presentan resultados de concordancia que oscilan entre acuerdo sustancial y acuerdo casi perfecto en la detección de lesiones (tabla 30).

El estudio de Castro *et al.*, presenta una limitación importante, y ésta es el escaso número de pacientes afectados con RD dentro de la muestra seleccionada, probablemente debido a que los pacientes con lesiones retinianas conocidas de antemano fueron excluidos del estudio. Aún con una prevalencia de casos inferior a la esperada, el médico de AP diagnosticó cinco falsos negativos. Estos cinco falsos negativos suponen cinco pacientes que a pesar de presentar lesión no serían referidos al oftalmólogo, de ahí que los autores a pesar de considerar a los médicos de AP capaces de interpretar imágenes digitales, recomiendan suministrar formación a éstos con el objetivo de reducir el número de falsos negativos. A este respecto, el estudio de Andonegui *et al.*, presenta la ventaja de que la muestra incluye un 50% de retinografías normales y un 50% de retinografías patológicas de forma tal, que en este caso, una baja prevalencia no influye en el valor final del índice kappa. Tanto en el caso del estudio de Farley *et al.*, como en el estudio de Ruamviboonsek *et al.*, la muestra estaba constituida por imágenes procedentes de pacientes diabéticos, de los cuales no se tenía información previa del estado de RD en los mismos.

Tanto el estudio de Castro *et al.*, como el estudio de Andonegui *et al.* y el estudio de Farley *et al.*, presentan la limitación de que no someten a valo-

ración la interpretación de las imágenes por parte del oftalmólogo, es decir, no hay una valoración de la concordancia intraobservador.

Ésta última limitación es solventada en el estudio de Ruamviboonksuk *et al.*, ya que aquí se evalúa el grado de acuerdo de cada uno de los especialistas en retina con respecto a su propio consenso, dándonos una idea de la validez de sus interpretaciones.

La limitación principal del estudio de Ruamviboonksuk *et al.*, se relaciona con la dificultad de trasladar los resultados del estudio a nuestro medio, debido principalmente a que no incluyen médicos de AP entre los participantes y a que los participantes debían establecer los distintos grados de severidad de la lesión, lo cual no es representativo de la situación en nuestro medio, donde la determinación del grado de la lesión es misión del oftalmólogo.

Otra limitación a las conclusiones del estudio de Ruamviboonksuk *et al.*, es en referencia a la alta sensibilidad y especificidad del personal no médico para detectar pacientes que han de ser referidos a oftalmología. Este análisis de sensibilidad y especificidad excluía todas las imágenes que el personal no médico consideró como no graduables (tabla 31), lo cual difiere del número de imágenes que el consenso de especialistas en retina clasificó como no graduables, un total de cinco imágenes (imágenes no graduables debido a la presencia de cataratas). Los autores del estudio comentan que el elevado porcentaje de imágenes consideradas como no graduables por parte de los participantes no médicos, da constancia de la falta de seguridad en la interpretación de las imágenes por parte de estos profesionales.

Con respecto al estudio de Farley *et al.*, es importante resaltar la diferencia existente con nuestro medio en relación a la derivación de pacientes a atención especializada. La mayor parte de la población se trataba de una muestra económicamente desfavorecida, mayoritariamente de origen hispano y sin seguro médico. Como consecuencia y debido a ello, el acceso de la población de estudio a atención especializada estaba limitado, y por tanto, se decidió referir solamente a los casos de RD graves, o donde la imagen fuera inadecuada, o donde las anomalías detectadas fueran otras y/o desconocidas.



# IV. Conclusiones

## IV.1. Primera retinografía

No existe consenso respecto al momento más apropiado para el comienzo del cribado de RD en pacientes diabéticos tipo 1, de tal forma que el primer cribado puede comenzar entre los 9 y 15 años de edad, y/o tras una duración de la diabetes de entre 2 y 5 años tras el diagnóstico de la misma.

Dado que en pacientes diabéticos tipo 2, la diabetes puede evolucionar durante cierto tiempo previo a su diagnóstico, se recomienda que en pacientes diabéticos tipo 2, el primer cribado se realice en torno al momento del diagnóstico de la diabetes.

## IV.2. Periodicidad del cribado

En vista de los resultados anteriores, se puede concluir que, para pacientes diabéticos sin RD al diagnóstico, no parece haber necesidad de realizar el cribado de forma anual y, por tanto, la periodicidad del mismo podría ampliarse a intervalos de tiempo superiores al año. En cualquier caso, este intervalo no debería superar los 3 años en pacientes diabéticos tipo 2 sin RD y sin factores de riesgo, ni los 4 años en pacientes diabéticos tipo 1 sin RD.

## IV.3. Lectura de retinografías

Con respecto a la lectura de las retinografías, se puede concluir que en nuestro medio, los médicos de AP a los que se les haya formado previamente en la lectura de imágenes del fondo de ojo, pueden realizar el cribado de RD a través de la evaluación de imágenes obtenidas mediante retinografía no midriática.



# V. Anexos

## V.1. Tablas

**Tabla 17. Términos de búsqueda**

MEDLINE	Diabetic retinopathy, mass screening, primary health care, retinal diseases, retinal neovascularization, retinal vein occlusion, diagnosis, early diagnosis, prevention and control, family physicians, ophthalmology, agreement, concordance
EMBASE	Retinal imaging, diabetic retinopathy, early diagnosis, prevention and control, health care personnel, general practitioner, ophthalmology
TRIP DATABASE	Diabetic retinopathy, general practitioner
LILACS	Retinopatía, diabetes, complicaciones
CRD	Diabetic retinopathy, screening, general practitioner

**Tabla 18.** Síntesis de recomendaciones de GPC

GPC	NHMRC 2008 <sup>33</sup>			AAO 2003 <sup>34</sup>		
	¿EN QUIÉN?	Pacientes de alto riesgo sin RD	Niños con diabetes	Mujeres diabéticas embarazadas	Pacientes con diabetes tipo 1	Pacientes con diabetes tipo 2
¿CUÁNDO REALIZAR EL PRIMER CRIBADO?	En el momento del diagnóstico de la diabetes	Al alcanzar la adolescencia	Primer trimestre	A los 5 años tras el comienzo de la diabetes	En el momento del diagnóstico de la diabetes	Con anterioridad al embarazo o al principio del primer trimestre
PERIODICIDAD RECOMENDADA	Al menos cada dos años en caso de no RD	Anualmente o a intervalos de 3 a 6 meses dependiendo del grado de RD		Seguimiento durante el embarazo en caso de RD.	ANUAL	En caso de no RD o RDNP leve o moderada revisiones cada 3-12 meses.
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	14, 51	14	51	52	40	46
GPC		ADA 2008 <sup>35</sup>		SIGN 2001 <sup>44</sup> (actualmente en revisión)		
¿EN QUIÉN?	Adultos y adolescentes con diabetes tipo 1	Pacientes con diabetes tipo 2	Mujeres diabéticas embarazadas	Todos los pacientes diabéticos	Pacientes con diabetes tipo 1	Pacientes con diabetes tipo 2
¿CUÁNDO REALIZAR EL PRIMER CRIBADO?	En un período de 5 años tras el comienzo de la diabetes.	3-5 años tras el diagnóstico de la diabetes.	Poco después tras el diagnóstico de la diabetes.	Examen ocular completo en el primer trimestre de embarazo.	A partir de los 12 años de edad	En el momento del diagnóstico
PERIODICIDAD RECOMENDADA	Analógicamente. Considerar cada 2-3 años en caso de examen normal de ojos. Con mayor frecuencia en caso de RD progresiva.	ANUAL	Analógicamente. Considerar cada 2-3 años en caso de examen normal de ojos. Con mayor frecuencia en caso de RD progresiva.	Seguimiento o cerca durante el embarazo y durante un año tras el parto.	ANUAL	
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	26, 41, 45, 56	Consenso expertos	26, 45, 55, 57	35, 36	59, 60	61
GPC		CDA 2008 <sup>36</sup>		OSTEBA 2008 <sup>37</sup>		41, 62
¿EN QUIÉN?	En pacientes diabéticos tipo 1 En pacientes diabéticos tipo 2		Pacientes con diabetes tipo 2		Niños y adolescentes con diabetes tipo 1	
¿CUÁNDO REALIZAR EL PRIMER CRIBADO?	A los 5 años tras el inicio de la diabetes.	En el momento del diagnóstico			A los 12 años	
PERIODICIDAD RECOMENDADA	ANUALMENTE	Si leve o no RD realizar examen cada 1-2 años	En pacientes sin RD controles cada 3 años.	En pacientes con RDNP leve controles cada 2 años	ANUAL	ANUAL
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	41, 64	65, 66		25	67, 74	75

RD = retinopatía diabética, RDNP = retinopatía diabética no proliferativa

**Tabla 19.** Síntesis de recomendaciones de GPC en niños y adolescentes diabéticos tipo 1

GPC	AAP 2005 <sup>34</sup>	ISPAD 2006-2007 <sup>42</sup>	NHMRC 2005 <sup>36</sup>
¿EN QUIÉN?	Pacientes con diabetes tipo 1	Pacientes con diabetes tipo 1	Pacientes con diabetes tipo 1
¿CÚANDO REALIZAR EL PRIMER CRIBADO?	A los 11 años de edad tras 2 años de duración de la diabetes  A los 3-5 años tras diagnóstico en > 9 años de edad  Tras 2 años de duración de la diabetes en adolescentes	A los 9 años de edad tras 5 años de duración de la diabetes  A los 2 años tras el diagnóstico en adolescentes  A los 5 años tras el diagnóstico en pacientes prepuberales	
PERIODICIDAD RECOMENDADA	Anual	Anual. Más frecuentemente en casos de alto riesgo. Bienal en casos de duración de diabetes < 10 años, RD leve y buen control glucémico.	Anual
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	76	35,77	68,78

RD = retinopatía diabética

**Tabla 20.** Estudio comisionado por Osteba<sup>25</sup>. Características basales de la muestra (n = 490)

Característica		Media	(DE)
Edad*		53,0	(9,0)
Edad al diagnóstico de DM*		28,8	(15,5)
Tiempo de evolución de DM*		12,6	(8,4)
HbA <sub>1C</sub> **		8,1	(1,5)
Característica		%	
Tipo de DM	Tipo 1	70,8	
	Tipo 2	29,2	
Tratamiento DM	Dieta	0,2	
	Hipoglucemiantes orales	8,8	
	Insulina	91,0	
Presencia y grado de RD	No RD	58,4	
	RDNP leve	30,8	
	RDNP moderada	5,3	
	RDNP severa	0,6	
	RDP	4,9	
	RD alto riesgo	11,4	

DM = Diabetes mellitus, DE = desviación estándar, HbA<sub>1C</sub> = hemoglobina glicosilada, RD = retinopatía diabética, RD alto riesgo = RDNP moderada o superior y/o edema macular, RDNP = retinopatía diabética no proliferativa, RDP = retinopatía diabética proliferante. \* Medida en años. \*\* Medida en %.

**Tabla 21.** Estudio comisionado por Osteba<sup>25</sup>. Características basales de la muestra según el tipo de DM

Característica	DM tipo 1 (n = 347)		DM tipo 2 (n = 143)		P
	Media	(DE)	Media	(DE)	
Edad*	50,5	(7,3)	59,1	(9,9)	<0,001
Edad al diagnóstico de DM*	22,1	(11,2)	45,2	(11,7)	<0,001
Tiempo de evolución de DM*	12,2	(8,5)	13,6	(8,2)	0,090
HbA <sub>1C</sub> **	7,9	(1,4)	8,7	(1,6)	<0,001
Característica		%			
Tratamiento DM	Dieta	0,0		0,7	
	Hipoglucemiantes orales	0,0		30,1	
	Insulina	100		69,2	
Presencia y grado de RD	No RD	65,1		41,9	
	RDNP leve	28,2		37,1	
	RDNP moderada	3,2		10,5	
	RDNP severa	0,6		0,7	
	RDP	2,9		9,8	
	RD alto riesgo	7,2		21,7	

DM = Diabetes mellitus, DE = desviación estándar, HbA<sub>1C</sub> = hemoglobina glicosilada, n = número de pacientes, RD = retinopatía diabética, RD alto riesgo = RDNP moderada o superior y/o edema macular, RDNP = retinopatía diabética no proliferativa, RDP = retinopatía diabética proliferativa.\* Medida en años. \*\* Medida en %.

**Tabla 22. Estudio comisionado por Osteba<sup>25</sup>. Características basales de la muestra según la presencia y grado de RD**

Característica	Pacientes libres de RD (n = 286)		Pacientes con RDNP leve (n = 148)		Pacientes con RD de alto riesgo (n = 46)		p
	Media	(DE)	Media	(DE)	Media	(DE)	
Edad*	52,2	(8,6)	53,8	(9,2)	54,7	(10,3)	0,060
Edad al diagnóstico de DM*	26,8	(15,5)	31,0	(14,8)	32,7	(15,4)	<0,010
Tiempo de evolución de DM*	10,1	(7,5)	14,9	(8,3)	19,1	(8,2)	<0,001
HbA <sub>1C</sub> **	7,9	(1,5)	8,4	(1,5)	8,5	(1,3)	<0,050
Característica	%		%		%		
Tipo de diabetes	Tipo 1		79		64,9		44,6
	Tipo 2		21		35,1		55,4
Tratamiento DM	Dieta		0,4		0,0		
	Hipoglucemiantes orales		8,4		7,4		14,6
	Insulina		91,2		92,6		85,2

DM = Diabetes mellitus, DE = desviación estándar, HbA<sub>1C</sub> = hemoglobina glicosilada, n = número de pacientes, RD = retinopatía diabética, RD alto riesgo = RDNP moderada o superior y/o edema macular, RDNP = retinopatía diabética no proliferativa. \* Medida en años. \*\* Medida en %.

**Tabla 23. Estudio LDES<sup>26</sup>. Características basales de la muestra de pacientes diabéticos tipo 2 (n = 4.770)**

Característica	Pacientes libres de RD (n = 3.743)		Pacientes con RD de fondo (n = 810)		Pacientes con RD preproliferativa leve (n = 217)		p
	Mediana	(RIC)	Mediana	(RIC)	Mediana	(RIC)	
Edad*	63,4	(56,1-69,8)	64,7	(57,9-71,1)	65,0	(57,6-71,8)	0,8352
Duración de la diabetes*	3,0	(0,8-4,0)	3,8	(2,8-8,6)	7,4	(2,9-12,5)	0,0014
Edad al diagnóstico*	59,0	(51,0-66,1)	58,6	(51,2-65,2)	58,1	(49,5-63,5)	0,5121
Característica	%		%		%		
Tratamiento DM	Dieta solamente		50		30		0,0134
	Hipoglucemiantes orales solamente		44		56		0,0013
	Insulina con o sin hipoglucemiantes orales		6		14		0,0278

RIC = Intervalo del rango intercuartílico, RD = retinopatía diabética, LDES = Estudio de Liverpool del Ojo Diabético. \* Medida en años.

**Tabla 24. Estudio LDES<sup>27</sup>. Características basales de la muestra de pacientes diabéticos tipo 1 (n = 501)**

Característica	Pacientes libres de RD (n = 305)		Pacientes con RD de fondo (n = 143)		Pacientes con RD preproliferativa leve (n = 53)	p	
	Mediana	(RIC)	Mediana	(RIC)			
Edad*	30,2	(21,5-39,8)	38,1	(28,6-46,3)	41,4	(32,2-48,1)	0,004
Duración de la diabetes*	7,8	(3,0-13,0)	15,7	(12,0-20,8)	18,4	(13,1-21,0)	0,002
Edad al diagnóstico*	22,0	(14,0-30,0)	21,5	(13,5-28,5)	22,0	(14,0-30,5)	0,542

RIC = Intervalo del rango intercuartílico, RD = retinopatía diabética, LDES = Estudio de Liverpool del Ojo Diabético. \* Medida en años.

**Tabla 25. Estudio LDES<sup>26</sup>. Incidencia acumulada: riesgo de desarrollar RD de alto riesgo a los 3 años en pacientes diabéticos tipo 2 sin RD (n = 3.743), según el tiempo de evolución de la diabetes**

Años de evolución	Incidencia acumulada	[IC 95%]	p
> 20 años de evolución	13,5%	[8,5-18,5]	
< 10 años de evolución	0,7%	[0,4-1,0]	0,0008

DM = Diabetes mellitus, IC 95% = intervalo de confianza del 95%, RD = retinopatía diabética.

**Tabla 26. Estudio LDES<sup>26</sup>. Incidencia acumulada: riesgo de desarrollar RD de alto riesgo a los 5 años en pacientes diabéticos tipo 2 sin RD (n = 3.743), según el tipo de tratamiento.**

Tratamiento	Incidencia acumulada	[IC 95%]	p
Pacientes en insulina	23,3%	[11,7-34,9]	
Pacientes en hipoglicemiantes orales	4,4%	[2,4-6,4]	0,0004
Pacientes dietéticamente controlados	1,4%	[0,4-2,4]	

DM = Diabetes mellitus, IC 95% = intervalo de confianza del 95%, RD = retinopatía diabética.

**Tabla 27. Estudio de seguridad del cribado de RD en Islandia<sup>28</sup>. Características básicas de la población de estudio (n = 296; mujeres 40,5%, hombres 59,5%)**

	Media	DE
Duración de la diabetes*	18	6,10
Glucemia basal (mmol/l)	9,30	2,60
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,00	1,60
Colesterol total (mmol/l)	5,10	1,00
Colesterol-HDL (mmol/l)	1,36	0,45
Triglicéridos (mmol/l)	1,73	1,26
Creatinina ( $\mu$ mol/l)	84	26
Presión arterial sistólica (mmHg)	135	13
Presión arterial diastólica (mmHg)	81	5

RD = Retinopatía diabética, HbA<sub>1c</sub> = hemoglobina glicosilada, DE = desviación estándar. \* Medida en años.

**Tabla 28. Estudio de seguridad del cribado de RD en Islandia<sup>28</sup>. Evolución de la RD al final de 10 años (n = 296)**

	Pacientes		DM1		DM2		Duración diabetes*		HbA <sub>1c</sub>	
	n	%	n	%	n	%	Media	(DE)	Media	(DE)
No RD	172	58,1	46	26,7	126	73,2	18	(7)	7,8	(1,6)
RDNP leve	96	32,4	38	39,6	58	60,4	18	(6)	8,1	(1,3)
RD preproliferativa	23	7,8	11	47,8	12	52,2	19	(5)	8,4	(1,7)
EM	6	2,0	2	33,3	4	66,7	20	(4)	9,6	(1,4)
RDP	4	1,3	2	50	2	50	15,6	(3)	9,5	

DM = Diabetes mellitus, EM = edema macular, HbA<sub>1c</sub> = hemoglobina glicosilada, RD = retinopatía diabética, RDNP = retinopatía diabética no proliferativa, RDP = retinopatía diabética proliferativa. \* Medida en años. \*\* Medida en %.

**Tabla 29. Escala de valoración de kappa<sup>79</sup>**

Kappa	Grado de acuerdo
< 0,00	Sin acuerdo
>0,00 – 0,20	Insignificante
0,21 – 0,40	Discreto
>0,41 – 0,60	Moderado
0,61 – 0,80	Sustancial
0,81 – 1,00	Casi perfecto

**Tabla 30. Tabla de síntesis de estudios de concordancia**

Referencia	Población	Intervención	Resultados	Limitaciones del estudio
Autor principal: Castro <sup>29</sup> Año publicado: 2007 Lugar de realización: Galicia	194 pacientes de AP (776 imágenes, 4 por paciente, 2 por ojo): 64 diabéticos 59 hipertensos 71 diabéticos e hipertensos. Excluidos del estudio: pacientes con lesiones retinianas conocidas (incluidas RD, RH).	Médico de AP y oftalmólogo inspeccionan imágenes digitales obtenidas con cámara no midriática (Topcon TRC-NW5S, Paramus, NJ). Imágenes obtenidas sin midriasis. No mención a formación previa suministrada. Objetivo: establecer la presencia o ausencia RD o RH.	64 pacientes con DM: $\kappa = 0,80$ 59 pacientes con HT: $\kappa = 1,00$ 71 pacientes con HT y DM: $\kappa = 0,79$	Prevalencia de RD en la muestra seleccionada (9%) inferior a la prevalencia esperada (40%). Estándar de comparación = interpretación del oftalmólogo.
Autor principal: Andonegui <sup>30</sup> Año publicado: 2008 Lugar de realización: Navarra	200 pacientes diabéticos: 100 con RD y 100 sin RD (1000 imágenes, 5 imágenes por paciente).	4 médicos de AP evalúan imágenes obtenidas con un Retinógrafo no Midriático TOPCON modelo TRC NW6S. Formación previa suministrada. Objetivo: establecer la presencia o ausencia de RD.	M1: $\kappa = 0,95$ M2: $\kappa = 0,93$ M3: $\kappa = 0,81$ M4: $\kappa = 0,80$ $\kappa$ media = 0,87	El estándar de comparación = interpretación del oftalmólogo

**Tabla 30. (continuación)**

Referencia	Población	Intervención	Resultados	Limitaciones del estudio
Autor principal: Ruamviboon-suk <sup>31</sup> Año publicado: 2006 Lugar de realización: Tailandia	400 pacientes diabéticos de hospital (una imagen por paciente).	3 especialistas de retina, 3 oftalmólogos, 3 enfermeras, 3 fotógrafos evalúan 400 imágenes obtenidas mediante una cámara no midriática (Topcon NW100, Tokyo, Japón). 267 imágenes obtenidas sin midriasis y 133 con midriáticos. Formación previa suministrada. Objetivo: establecer el grado de severidad de RD (no RD, RDNP leve, RDNP moderada, RDNP severa, RDP proliferativa), establecer la presencia o ausencia de EM y establecer pacientes que han de ser referidos al oftalmólogo.	Grado de acuerdo ( $\kappa$ ) dentro de cada grupo: R: 0,58; 0,58; 0,63 (media = 0,59) O: 0,36; 0,19; 0,24 (media = 0,26) F: 0,37; 0,38; 0,30 (media = 0,35) E: 0,26; 0,20; 0,20 (media = 0,22) Grado de acuerdo ( $\kappa$ ) de cada grupo con el consenso: R: 0,63; 0,65; 0,67 (media = 0,65) O: 0,38; 0,21; 0,24 (media = 0,28) F: 0,34; 0,36; 0,30 (media = 0,33) E: 0,27; 0,24; 0,24 (media = 0,25)	Estudio no extrapolable a nuestro medio: clasifican la RD de acuerdo a distintos grados de severidad y no incluyen médicos de AP.
Autor principal: Farley <sup>32</sup> Año publicado: 2008 Lugar de realización: Colorado, Estados Unidos.	1040 pacientes diabéticos de AP con limitado acceso a atención especializada y mayoritariamente hispanos (2 imágenes por paciente, 1 imagen por ojo). Excluidos del estudio: pacientes diabéticas embarazadas.	8 médicos de AP y oftalmólogo inspeccionan imágenes digitales obtenidas con cámara no midriática (Canon Non-Mydriatic Retinal Camera Polaroid Back, Canon USA, Lake Success, New York). Imágenes obtenidas sin midriasis. Formación previa suministrada. Objetivo: establecer la presencia o ausencia de RD y derivación al oftalmólogo.	Cualquier tipo de RD: Sensibilidad = 85% Especificidad = 94% VPP = 62% VPN = 98% pacientes que han de ser referidos: Sensibilidad = 90% Especificidad = 93% VPP = 87% VPN = 95% RD grave: Sensibilidad = 89% Especificidad = 97% VPP = 59% VPN = 97%	Estándar de comparación = interpretación del oftalmólogo. Origen de la muestra mayoritariamente hispana (65%) y de bajos ingresos con limitado acceso a atención especializada.

AP = atención primaria, RD = retinopatía diabética, RH = retinopatía hipertensiva, DM = diabetes mellitus,  $\kappa$  = índice kappa, HT = hipertensión, M1-4 = médicos de atención primaria, RDNP = retinopatía diabética no proliferativa, RDP = retinopatía diabética proliferativa, EM = edema macular, R = especialistas de retina, O = oftalmólogos generales, F = fotógrafos, E = enfermeras, VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo.

**Tabla 31.** Estudio de Ruamviboonsek et al.<sup>31</sup> Sensibilidad y especificidad de cada participante comparado con el consenso en la identificación de los casos a referir al oftalmólogo (n = 400)

	Número de casos evaluados	Sensibilidad	Especificidad
R 1	387	0,93	0,97
R 2	388	0,76	0,96
R 3	390	0,93	0,95
O 1	375	0,86	0,62
O 2	382	0,86	0,90
O 3	394	0,96	0,61
F 1	372	0,91	0,77
F 2	323	0,77	0,77
F 3	366	0,86	0,93
E 1	333	1,0	0,73
E 2	385	0,78	0,60
E 3	395	0,89	0,92

R = especialistas de retina, O = oftalmólogos generales, F = fotógrafos, E = enfermeras.

## V.2. Estudio de Farley et al. Cálculo de kappa

A partir de la formula de  $\kappa = P_o - P_e / I - P_e$ , siendo  $P_o$  la proporción de acuerdos observados y  $P_e$  la proporción de acuerdos esperados debido al azar y con los datos proporcionados en la tabla 16, podemos calcular el índice de concordancia kappa en el estudio de Farley et al.<sup>32</sup>.

**Tabla 32.** Estudio de Farley et al. Tabla de contingencia, detección total de casos de RD

	Interpretación oftalmólogo		Total
	Test +	Test -	
Interpretación médica de AP	Test +	96	60
	Test -	17	867
Total		113	927
			1040

AP = Atención primaria, RD = retinopatía diabética.

Con los valores obtenidos de  $P_o$  y  $P_e$ , siendo  $P_o = (96+867)/1040$  y  $P_e = [(156 \cdot 113) + (884 \cdot 927)]/(1040)^2$  y despejando de la ecuación anterior se obtiene una  $\kappa = 0,672$ , lo cual supone un índice de concordancia sustancial.

Realizando la misma operación con los resultados obtenidos en relación al número de pacientes que habían de ser referidos al oftalmólogo y al número de casos detectados con RD grave, obtenemos las siguientes tablas de contingencia y sus respectivos valores de kappa (tabla 33 y 34).

**Tabla 33. Estudio de Farley et al. Tabla de contingencia, total de casos a ser referidos al oftalmólogo**

	Interpretación oftalmólogo		Total
	Test +	Test -	
Interpretación médica de AP	Test +	309	47
	Test -	35	649
Total		344	696
			1040

AP = Atención primaria.

Siendo  $P_o = (309+649)/1040$  y  $P_e = [(356 \cdot 344) + (684 \cdot 696)]/(1040)^2$ , obtenemos un valor de  $\kappa = 0,82$ , índice de concordancia casi perfecto.

**Tabla 34. Estudio de Farley et al. Tabla de contingencia, detección de casos de RD grave**

	Interpretación oftalmólogo		Total
	Test +	Test -	
Interpretación médica de AP	Test +	41	28
	Test -	5	966
Total		46	994
			1040

AP = Atención primaria, RD = retinopatía diabética.

Siendo  $P_o = (41+966)/1040$  y  $P_e = [(69 \cdot 46) + (971 \cdot 994)]/(1040)^2$ , obtenemos un valor de  $\kappa = 0,7$ , índice de concordancia sustancial.



# VI. Bibliografía

- 1 Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006
- 2 Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment. Type 2 diabetes. Health technology assessment of screening, diagnosis and treatment. Copnhaguen: Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment; 2005
- 3 Guidelines for diabetic retinopathy. London: Royal College of Ophthalmologists; 2005
- 4 International Council of Ophthalmology: a world atlas of ophthalmology and vision, ophthalmic education and prevention of visual loss [sede web]. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2008 [acceso 20 de octubre de 2008]. International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale, Detailed Table. 2002. Disponible en: <http://www.icoph.org/standards/pdrdetail.html>.
- 5 López Gálvez MI. Escala internacional de severidad de la retinopatía y del edema macular diabético. Arch Soc Esp Oftalmol. 2004;79(4):149-50.
- 6 Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes. 2008;32 suppl 1:S134-9.
- 7 Second report of the UK National Screening Committee. London: Department of Health; 2000
- 8 López Bastida J, Cabrera López FA, Gutiérrez Moreno S, Martín Olivera R. Revisión sistemática y análisis coste-efectividad de diferentes estrategias para el cribado, tratamiento e intervalos de cribado de la retinopatía diabética. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Salud y Consumo; 2005.
- 9 Piniés JA. Retinografía con cámara no midiátrica. Av Diabetol. 2005;21:217-21.
- 10 López-Bastida J, Cabrera López FA, Gutiérrez Moreno S, Martín Olivera R. Sensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy. Diabet Med. 2007;24(4):403-7.
- 11 Vila L, Viguera J, Alemán R. Retinopatía diabética y ceguera en España: epidemiología y prevención. Endocrinol Nutr. 2008;55(10):459-75.
- 12 Leese GP, Morris AD, Swaminathan K, Petrie JR, Sinharay R, Ellingford A, et al. Implementation of national diabetes retinal screening programme is associated with a lower proportion of patients referred to ophthalmology. Diabet Med. 2005;22(8):1112-5.
- 13 Bloomgarden ZT. Screening for and managing diabetic retinopathy: current approaches. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(17 Suppl 12):S8-14.
- 14 Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. JAMA. 2007;298(8):902-16.
- 15 Liu WJ, Lee LT, Yen MF, Tung TH, Williams R, Duffy SW, et al. Assessing progression and efficacy of treatment for diabetic retinopathy following the proliferative pathway to blindness: implication for diabetic retinopathy screening in Taiwan. Diabet Med. 2003;20(9):727-33.

- 16 Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia en Diabetes del SNS (2007). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007
- 17 Teruel Maicas C, Fernández Real JM, Ricart W, Valent Ferrer R, Vallès Prats M. Prevalencia de la retinopatía diabética en la población de diabéticos diagnosticados en las comarcas de Girona: estudio de los factores asociados. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2005;80(2):85-91.
- 18 Goldaracena MB, Escudero JM, Villarrubia A, Arrondo A, Aramendia B, Iturralde R. Prevalencia de retinopatía diabética en una población diabética registrada en atención primaria. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 1998;73(5):263-8.
- 19 Hijar Ordovas CA, Moreno Montañés J, Jiménez Navascués L. Prevalencia y riesgo de pérdida de visión por retinopatía diabética en Soria. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 1998;73(2):103-7.
- 20 López IM, Díez A, Velilla S, Rueda A, Álvarez A, Pastor CJ. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002;9(3):205-14.
- 21 Santos Bueso E, Fernández Vigo J, Fernández Pérez C, Macarro Merino A, Fernández Perianes J. Prevalencia de retinopatía diabética en la Comunidad Autónoma de Extremadura. 1997-2001 (Proyecto Extremadura para Prevención de la Ceguera). *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2005;80(3):187-93.
- 22 Santos Bueso E, Fernández Pérez C, Macarro A, Fernández Vigo J. Prevalencia de retinopatía diabética en la ciudad de Badajoz 2002 (Proyecto Extremadura para Prevención de Ceguera). *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007;82(3):153-8.
- 23 Instituto Nacional de Estadística [sede web]. Madrid: INE, cop. 2008 [acceso 10 de octubre de 2008]. Encuesta nacional de Salud 2006 Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=t15/p419&file=inebase&L=0>.
- 24 Instituto Nacional de Estadística [sede web]. Madrid: INE, cop. 2008 [acceso 10 de octubre de 2008]. Cifras de población referidas al 01/01/2007 Real decreto 1683/2007, de 14 de diciembre. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fe260%2Fa2007%2F&file=pcaxis&N=&L=0>.
- 25 Vázquez García JA, Hernández-Ortega MC, Miguel Bayona N, Soto Pedre E. Incidencia de retinopatía diabética a partir de un programa de despistaje en cámara no midriática empleado en pacientes diabéticos de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV). Vitoria-Gasteiz: Gobierno Vasco. Departamento de Sanidad; 2006. Osteba D-06-03
- 26 Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet.* 2003;361(9353):195-200.
- 27 Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Vora JP. Incidence of sight-threatening retinopathy in type 1 diabetes in a systematic screening programme. *Diabet Med.* 2003;20(9):758-65.
- 28 Ólafsdóttir E, Stefánsson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1599-601.
- 29 Castro AF, Silva-Turnes JC, Gonzalez F. Evaluation of retinal digital images by a general practitioner. *Telemed J E Health.* 2007;13(3):287-92.
- 30 Andonegui J, Berástegui L, Serrano L, Eguzkiza A, Gaminde I, Aliseda D. Concordancia en el estudio de retinografías en diabéticos : oftalmólogos vs médicos de familia. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008;83(9):527-32.

- 31 Ruamviboonsuk P, Teerasuwanajak K, Tiensuwan M, Yuttitham K. Interobserver agreement in the interpretation of single-field digital fundus images for diabetic retinopathy screening. *Ophthalmology*. 2006;113(5):826-32.
- 32 Farley TF, Mandava N, Prall FR, Carsky C. Accuracy of primary care clinicians in screening for diabetic retinopathy using single-image retinal photography. *Ann Fam Med*. 2008;6(5):428-34.
- 33 Australian Diabetes Society for the Department of Health and Ageing. Guidelines for the management of diabetic retinopathy. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2008
- 34 Lueder GT, Silverstein J, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology and Section on Endocrinology. Screening for retinopathy in the pediatric patient with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;116(1):270-3.
- 35 Maguire A, Chan A, Cusumano J, Hing S, Craig M, Silink M, et al. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2005;28(3):509-13.
- 36 Australasian Paediatric Endocrine Group. Clinical practice guidelines: type 1 diabetes in children and adolescents. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2005
- 37 National Collaborating Centre for Women's and Children Health, commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2004
- 38 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2008. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S12-54.
- 39 American Academy of Ophthalmology Retina Panel, Preferred Practice Patterns Committee. Diabetic Retinopathy. San Francisco: American Academy of Ophthalmology (AAO); 2003
- 40 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):520-6.
- 41 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(10):1801-15.
- 42 Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(3):163-70.
- 43 National Collaborating Centre for Women's and Children Health, National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004
- 44 Scottish Intercollegiate Guideline Network. Management of diabetes: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2001
- 45 Cypress M, Tomky D. Microvascular complications of diabetes. *Nurs Clin North Am*. 2006;41(4):719-36, ix.
- 46 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):527-32.

- 47 Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(3):297-303.
- 48 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008
- 49 Vijn S, Hofer TP, Hayward RA. Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2000;283(7):889-96.
- 50 Hansson-Lundblad C, Agardh E, Agardh CD. Retinal examination intervals in diabetic patients on diet treatment only. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75(3):244-8.
- 51 National Health and Medical Research Council. Management of diabetic retinopathy: clinical practice guidelines. Canberra: Commonwealth Department of Health and Family Services; 1997
- 52 American Diabetes Association. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2000;23 Suppl 1:S73-S76.
- 53 Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 1990;13(1):34-40.
- 54 Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care.* 1995;18(5):631-7.
- 55 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care.* 2000;23(8):1084-91.
- 56 Klein R. Screening interval for retinopathy in type 2 diabetes. *Lancet.* 2003;361(9353):190-1.
- 57 Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care.* 1992;15(7):815-9.
- 58 Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, III, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2540-53.
- 59 Taylor R. Practical community screening for diabetic retinopathy using the mobile retinal camera: report of a 12 centre study. British Diabetic Association Mobile Retinal Screening Group. *Diabet Med.* 1996;13(11):946-52.
- 60 Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O'Keeffe C, Khunti K, Baker R, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy: a systematic review. *Diabet Med.* 2000;17(7):495-506.
- 61 Bonney M, Hing SJ, Fung AT, Stephens MM, Fairchild JM, Donaghue KC, et al. Development and progression of diabetic retinopathy: adolescents at risk. *Diabet Med.* 1995;12(11):967-73.
- 62 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837-53.
- 63 Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Tipo 2. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del

- MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08
- 64 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol.* 1989;107(2):237-43.
  - 65 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol.* 1989;107(2):244-9.
  - 66 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. VII. Diabetic nonproliferative retinal lesions. *Ophthalmology.* 1987;94(11):1389-400.
  - 67 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2001
  - 68 International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Consensus guidelines 2000. ISPAD consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Zeist: Medical Forum International; 2000
  - 69 Donaghue KC, Fairchild JM, Chan A, Hing SJ, Howard NJ, Silink M. Diabetes complication screening in 937 children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12(2):185-92.
  - 70 Owen DR, Farrell U, Jones C, North R. Screening for diabetic retinopathy in young insulin-dependent diabetics (type I). *Pediat Rev Commun.* 1994;8:50-5.
  - 71 Sochett E, Daneman D. Early diabetes-related complications in children and adolescents with type 1 diabetes. Implications for screening and intervention. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(4):865-82.
  - 72 Cameron BL. Making diabetes management routine: how often do you and your patients screen for complications? *Am J Nurs.* 2002;102(2):26-33.
  - 73 Quick take. When to screen for diabetic retinopathy in children with diabetes. *Consultant.* 1999;38:1320.
  - 74 Cooney MJ, Schachat AP. Screening for diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin.* 1998;38(2):111-22.
  - 75 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 1 diabetes: management of type 1 diabetes in adults and secondary care. London: Royal Care of Physicians; 2004
  - 76 American Academy of Pediatrics, Sections on Endocrinology and Ophthalmology. Screening for retinopathy in the pediatric patient with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 1998;101(2):313-4.
  - 77 Donaghue KC, Craig ME, Chan AK, Fairchild JM, Cusumano JM, Verge CF, et al. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. *Diabet Med.* 2005;22(6):711-8.
  - 78 Australasian Paediatric Endocrine Group. APEG handbook on childhood and adolescent diabetes. Sidney: Australasian Pediatric Endocrine Group; 1996
  - 79 Hospital Ramón y Cajal [sede web]. Madrid: Comunidad de Madrid; 2008 [acceso 28 de octubre de 2008]. Material docente de la Unidad de Bioestadística Clínica. Disponible en: [http://www.hrc.es/investigacion/bioest/M\\_docente.html](http://www.hrc.es/investigacion/bioest/M_docente.html).

ISBN 84-613-4173-2



9 788461 341733

P.V.P.: 10 €