

# Osakabidea

OSASUN  
TEKNOLOGIEN  
EBALUAZIOA

EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS



EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

## INFORME DE EVALUACIÓN

D-06-03

### 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)

Proyecto de Investigación Comisionada

Febrero 2006



## INFORME DE EVALUACIÓN

D-06-03

# 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)

Proyecto de Investigación Comisionada

Febrero 2006

Vázquez García, José A.  
Hernández Ortega, María C.  
Miguel Bayona, Natividad  
Soto-Pedre, Enrique

**EUSKO JAURLARITZA**



**GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA

DEPARTAMENTO DE SANIDAD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

**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) / Vázquez García, José A. ... [et al.]. – 1ª ed. – Vitoria-Gasteiz : Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia = Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco, 2006  
p. ; cm. – (Osteba. Informe de evaluación, D-06-03)

ISBN 84-457-2464-9

1. Retinopatía diabética-Diagnóstico. I. Vázquez García, José, A. II. Euskadi. Departamento de Sanidad. III. Serie.

617.735-073.524

#### **Financiación:**

Beca de Investigación Comisionada 2003. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. N.º Expediente 2003/03.

#### **Este documento debe ser citado como:**

Vázquez, José A.; Hernáez, María C.; Miguel Natividad; Soto, Enrique. *Incidenca 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)*. Investigación comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2003. Informe n.º Osteba D-06-03.

El contenido de este documento refleja exclusivamente la opinión de las personas investigadoras, y no son necesariamente compartidas en su totalidad por quienes han realizado la revisión externa o por el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Edición: 1.ª julio 2006  
Tirada: 300 ejemplares  
© Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco  
Departamento de Sanidad  
Internet: [www.osanet.euskadi.net/osteba/es](http://www.osanet.euskadi.net/osteba/es)  
Edita: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco  
Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz  
Fotocomposición: Ipar, S. Coop.  
Zurbaran, 2-4 - 48007 Bilbao  
Impresión: Grafo, S.A.  
Avda. Cervantes, 51 - 48970 Basauri (Bizkaia)  
ISBN: 84-457-2464-9  
D.L.: BI - 2049-06

### **Investigador principal**

José A. Vázquez García. Servicio de Endocrinología. Hospital de Cruces. Bizkaia.

### **Miembros del equipo de investigación**

María C. Hernández Ortega. Servicio de Oftalmología. Hospital de Cruces. Bizkaia.

Natividad Miguel Bayona. Becario. Servicio de Endocrinología. Hospital de Cruces. Bizkaia.

Enrique Soto-Pedre. European Innovative Biomedicine Institute. S.L (EIBI, S.L).

### **Revisores externos**

Felipe Aizpuru Barandiarán. Unidad de Investigación. Hospital de Txagorritxu. Vitoria–Gasteiz.

Francisco Díaz Cadórniga . S.º de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Central de Asturias. Edificio A. Oviedo.

### **Coordinación del proyecto en Osteba**

Asun Gutierrez Iglesias. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz.

### **Agradecimientos**

A María Asunción Gutierrez (OSTEBA/ Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias/ Dep. Sanidad) por su colaboración en la tramitación del proyecto. A Carmen Matía, Matilde Cáceres y Adolfo González (HOSPITAL DE CRUCES, Departamento de Contabilidad y Tesorería) por su magnífica disposición en la tramitación de los fondos percibidos a lo largo del estudio.



## ÍNDICE

RESÚMENES ESTRUCTURADOS .....	9
1. INTRODUCCIÓN .....	23
2. OBJETIVOS .....	27
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	31
3.1. Población de estudio y tamaño muestral.....	33
3.2. Diseño general y logística de selección exploraciones .....	33
3.3 Descripción de las variables de interés y colección de datos .....	34
3.4. Manejo de los datos recogidos, control de calidad y análisis estadístico.....	34
4. RESULTADOS .....	37
5. DISCUSIÓN .....	47
6. CONCLUSIONES .....	51
BIBLIOGRAFÍA.....	55





# RESÚMENES ESTRUCTURADOS

---



## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Título:** 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)

**Autores:** Vázquez J.A.; Hernaez M.C.; Miguel N.; Soto E.

**Tecnología:** Cámara de Retina no-midrática de 45° con dispositivo de salida Polaroid® (Canon® CR4-45NM).

**Palabras clave MESH:** Diabetes Mellitus/complicaciones, diabetes mellitus/epidemiología, retinopatía diabética/ diagnóstico, análisis de supervivencia, supervivencia sin enfermedad

**Fecha:** 17 Febrero 2006

**Páginas:** 61

**Referencias:** 29

**Lenguaje:** Español

**ISBN:** 84-457-2464-9

### INTRODUCCIÓN

En 1976, el *Diabetic Retinopathy Study Research Group* demostró la eficacia del tratamiento con panretinofotocoagulación para evitar pérdidas importantes de visión en pacientes diabéticos con retinopatía proliferante. Sin embargo, a pesar de los resultados de este estudio, los pacientes diabéticos seguían sin recibir a tiempo dicho tratamiento (Witkin 1984). Esto se debía en gran parte a la imposibilidad de un diagnóstico precoz de la presencia de retinopatía, lo que llevó a la elaboración de directrices que recomendaban exámenes oftalmológicos periódicos. En EEUU, la *American Diabetes Association* recomendaba para los pacientes diabéticos Tipo I exámenes oftalmológicos con midriasis a los 3-5 años desde el diagnóstico de la diabetes y después anualmente, y para los diabéticos Tipo II en el momento del diagnóstico y después anualmente (ADA 1994).

En Europa, la Declaración de St. Vincent en 1990 abogaba por el uso de cámaras que no requerían la midriasis farmacológica (esto es, cámaras no-midráticas) para el examen fundoscópico de los pacientes diabéticos (IDF 1990). En España, Hernáez-Ortega y colaboradores demostraron que la cámara de retina no-midrática de 45° tenía una eficacia similar a la del método habitualmente empleado para el diagnóstico de retinopatía diabética que, unido a un coste menor por paciente, hacía aconsejable su utilización en centros sanitarios que habitualmente efectúen el control de posibles complicaciones oculares derivadas de la diabetes (Hernáez-Ortega, 1998).

La actual recomendación de periodicidad para el examen oftalmológico del paciente diabético se fundamenta en consensos de paneles de expertos (RWP 1991, AAO 1992, ADA 1998) y/o en estudios epidemiológicos que han investigado sobre el desarrollo y la progresión de la retinopatía diabética, en vez de fundamentarse en evidencias procedentes de estudios realizados a tal efecto. La información procedente de estudios sistemáticos de despistaje de retinopatía en pacientes diabéticos es, por consiguiente, muy escasa a nivel internacional e inexistente en nuestro medio.

## OBJETIVO

Como principal objetivo se pretende estimar la periodicidad más adecuada de despistaje de retinopatía en los pacientes diabéticos de nuestro medio, a partir de la incidencia observada de retinopatía en pacientes incluidos en un programa de despistaje existente en la Comunidad Autónoma del País Vasco que examina las retinografías obtenidas con una cámara de retina no-midriática de 45°.

## MÉTODOS

- Búsqueda bibliográfica: Medline- Current Contents (Enero 1976 a Diciembre 2003) y biblioteca Cochrane, limitadas a lenguajes inglés y español en al menos el abstract.
- Estudio Epidemiológico Observacional de Seguimiento Retrospectivo desde el mes de Diciembre de 1998 hasta el día 31 de Diciembre del 2003 a partir de un registro de pacientes diabéticos con información disponible sobre su retinopatía al ingreso en el registro y en al menos una visita posterior, según diagnóstico oftalmológico sobre presencia-grado de su retinopatía basado en fotografías Polaroid® obtenidas con la Cámara de Retina no-midriática de 45°. Dicha cámara hace uso de la dilatación fisiológica de la pupila ante la oscuridad, permitiendo su enfoque y visualización por medio de iluminación infrarroja. El control del operador se realiza mediante un monitor de TV de 9 pulgadas en el que aparecen de forma simultánea la imagen visualizable y el sistema de enfoque.
- La información procedente de 490 pacientes diabéticos seleccionados fue recogida por personal especialmente contratado a tal efecto en calidad de becario y la valoración oftalmológica fue siempre a cargo del mismo oftalmólogo especialista en retina.
- Se aplicaron técnicas especiales para medir la función de supervivencia con el fin de tener en cuenta los diferentes periodos de seguimiento de cada paciente después de la primera exploración funduscópica. El efecto de diversas variables en la función de supervivencia fue estimado mediante el test «log-rank». Se consideraron estadísticamente significativos los valores de P menores de 0.05.

Análisis económico: SÍ  NO Opinión de Expertos:  SÍ  NO

## RESULTADOS

El 86% de los pacientes libres de retinopatía en la exploración basal permanecieron libres de retinopatía al final de los dos años. Cuando se examinó la incidencia en relación al desarrollo de retinopatía de alto riesgo se observó que, a excepción de los pacientes diabéticos Tipo II, más del 95% de los pacientes permaneció libre de retinopatía de alto riesgo al finalizar el cuarto año independientemente del tiempo de evolución y grado de control metabólico de su diabetes. El 94% de los pacientes con Retinopatía No Proliferante de grado Leve permanecieron libres de retinopatía de alto riesgo al final de los dos años.

La principal limitación del presente estudio es la derivada de la detección de retinopatía basada en un método con sensibilidad y especificidad inferior al 100% (cámara de retina no-midriática de 45°), y por tanto es previsible cierto grado de desviación respecto a la verdadera incidencia.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Estratificando la muestra estudiada por tipo de Diabetes Mellitus, los resultados muestran una supervivencia significativamente menor en los pacientes Tipo II a todos los niveles. Los pacientes diabéticos Tipo II se confirman como el principal objetivo de despistaje en nuestro medio.
2. La periodicidad aconsejable para despistaje de retinopatía de alto riesgo, mediante cámara de retina no-midriática de 45°, **en pacientes diabéticos sin retinopatía** es de 4 años para los pacientes con diabetes Tipo I y de 3 años para los pacientes con diabetes Tipo II.
3. La periodicidad aconsejable para despistaje de retinopatía de alto riesgo, mediante cámara de retina no-midriática de 45°, **en pacientes diabéticos con RDNP leve** es de 2 años.



## LABURPENA EGITURATUA

**Izenburua:** ERRETINOPATIA DIABETIKOAREN INTZIDENTZIA, EUSKAL AUTONOMIA ERKIDEGOKO (EAE) PAZIENTE DIABETIKOETAN ERABILITAKO KAMERA EZ-MIDRIATIKOAN DESPITAJE-PROGRAMA BATETIK ABIATUZ.

**Egileak:** Vázquez J.A.; Hernaez M.C.; Miguel N.; Soto E.

**Teknologia:** 45 graduko erretinako kamera ez-midriatika, Polaroid® (Canon® CR4-45NM) irteerako gailuduna.

**Gako-hitzak:** Diabetes Mellitus/konplikazioak, diabetes mellitus/epidemiologia, erretinopatia diabetikoa/ diagnostikoa, biziraupen-analisia, gaixotasunik gabeko biziraupena.

**Data:** 2006ko otsailaren 17a

**Orrialde-kopurua:** 61

**Erreferentziak:** 29

**Hizkuntza:** Gaztelania

**ISBN:** 84-457-2464-9

### SARRERA

1976an, *Diabetic Retinopathy Study Research Group* delakoak, erretinopatia garatua duten paziente diabetikoetan ikusmenaren galera garrantzitsuak saihesteko fotokoagulazio erretinianoaren bidez egindako tratamenduaren eraginkortasuna frogatu zuen. Hala ere, azterketa honen emaitzen berri eduki arren, paziente diabetikoek aipatutako tratamendua (Witkin, 1984) jaso gabe jarraitzen zuten. Hori horrela zen, neurri handi batean, erretinopatiaren presentziaren diagnostiko goiztiar bat lortzea ezinezkoa zelako; horrek, aldizkako azterketa oftalmologikoak gomendatzen zituzten gidalerroak egitea eragin zuen. AEBetan, *American Diabetes Association* delakoak I motako paziente diabetikoei zera gomendatzen zien: midriasiarekin azterketa oftalmologikoak egitea diabetesaren diagnostikotik 3-5 urtera eta gero urtean behin egitea; II motako diabetikoen kasuan, berriz, diagnostikoaren momentuan eta gero urtean behin (ADA 1994).

Europar, 1990ean egindako St. Vincent Deklarazioak, midriasi farmakologikorik behar ez zuten kameran (hau da, kamera ez-midriatikoak) erabileraren alde egiten zuen, paziente diabetikoen azterketa funduskopikorako (IDF 1990). Espainian, Hernández-Ortegak eta bere lankideek 45 graduko erretinako kamera ez-midriatikoak, erretinopatia diabetikoaren diagnostikoa egiteko normalean erabilitako metodoaren antzeko eraginkortasuna zeukala frogatu zuten. Gainera, paziente bakoitzeko eragiten zuen kostua txikiagoa zen eta gomendagarria zen diabetesak eragindako gerta litezkeen begien konplikazioen kontrola normalean egiten duten zentro sanitarioetan erabiltzea (Hernaez-Ortega, 1998).

Paziente diabetikoari azterketa oftalmologikoa egiteko aldizkakotasunari dagokionean gaur egun ematen den gomendioa, adituen panelen adostasunetan oinarritzen da (RWP 1991, AAO 1992, ADA 1998) edota erretinopatia diabetikoaren garapena eta aurreratzea ikertu duten azterketa epidemiologikoetan; ez da, ordea, horretarako egindako azterlanetako ebidentzietan oinarritzen. Paziente diabetikoetan erretinopatiaren despistajeari (prebentziozko azterketa medikua) buruzko azterlan

sistematikoetatik datorren informazioa, ondorioz, oso urria da nazioarteko mailan eta gure ingurunean, berriz, ez da existitzen.

## HELBURUAK

Helburu nagusi gisa, gure inguruneko paziente diabetikoetan erretinopatiaren despistajearen aldizkakotasunik egokiena aintzat hartu nahi da, 45 graduko erretinako kamera ez-midriatiko batekin lortutako erretinografiak aztertzen dituen Euskal Autonomia Erkidegoan dagoen despistaje-programa baten barruan sartuta dauden pazienteetan ikusitako erretinopatiaren intzidentziatik abiatuz.

## METODOAK

- Bilaketa bibliografikoa: Medline- Current Contents (1976ko urtarriletik 2003ko abendura) eta Cochrane liburutegia, ingelesez eta gaztelaniaz laburpena behintzat.
- Atzera-begiradako Jarraipeneko Behaketa-bidezko Azterlan Epidemiologikoa 1998ko abendutik 2003ko abenduaren 31ra arte, erregistroan sartzean eta ondorengo bisita batean behintzat euren erretinopatiari buruz erabil daitekeen informaziodun pazienteen erregistrotik abiatuz, 45 graduko erretinako kamera ez-midriatikoarekin lortutako Polaroid® argazkitan oinarritutako euren erretinopatiaren presentzia-mailari buruzko diagnostiko oftalmologikoaren arabera. Aipatutako kamerak, iluntasunaren aurrean begi-niniaren dilatazio fisiologikoa erabiltzen du, argiztapen infragorriaren bidez fokatu eta bistaratzeko bidea emanez. Operadorearen kontrola, 9 hazbeteko telebista-monitore baten bitartez egiten da. Monitore horretan, ikus daitekeen irudia eta fokatze-sistema aldi berean agertzen dira.
- Aukeratutako 490 paziente diabetikoetatik datorren informazioa, horretarako bekadun gisa bereziki kontratatutako langileek jaso zuten eta balorazio oftalmologikoa erretinan espezializatutako oftalmologo berak egin zuen beti.
- Biziraupen-funtzioa neurtzeko teknika bereziak aplikatu ziren, lehenengo miaketa funduskopikoaren ondoren paziente bakoitzaren jarraipen-aldi desberdinak kontuan hartzeko asmoz. Biziraupen-funtzioan aldagai ezberdinen eragina, «log-rank» izeneko testaren bidez aintzat hartu zen. 0.05etik beherako P balioak estatistikoki adierazgarritzat jo ziren.

Analisi ekonomikoa: BAI

EZ

Adituen iritzia:

BAI

EZ

## EMAITZAK

Erretinopatiarik ez zuten pazienteen %86ak, oinarritzko miaketan bi urte igaro ondoren erretinopatiarik gabe iraun zuen. Intzidentzia arrisku altuko erretinopatiaren garapena kontuan hartuta aztertu zenean, II motako paziente diabetikoen kasuan izan ezik, pazienteen %95ak baino gehiagok arrisku altuko erretinopatiarik gabe iraun zuela ikusi zen laugarren urtea bukatzean, eboluzio-denbora eta euren diabetesaren kontrol metabolikoa alde batera utzita. Proliferaziozkoa ez zen Erretinopatia maila Arinean zuten pazienteen %94ak, ez zuten arrisku altuko erretinopatiarik izan bi urteen bukaeran.

Azterlan honen mugarik nagusiena, %100etik beherako espezifikotasuna eta sentikortasuna kontuan hartzen dituen metodo batean oinarritutako erretinopatiaren detekzioetik datorrena da (45 graduko erretinako kamera ez-midriatiko); beraz, aurreikus daiteke benetako intzidentziarekiko nolabaiteko desbiderapen-maila egongo dela.



## ONDORIOAK ETA GOMENDIOAK

1. Diabetes Mellitus motagatik aztertutako lagina estratifikatu denean, emaitzek erakusten dute II motako pazienteetan maila guztiak kontuan hartuta, modu adierazgarri batean, biziraupena txikiagoa dela. II motako paziente diabetikoak, gure ingurunean despistajearen helburu nagusitzat berresten dira.
2. Arrisku handiko erretinopatiaren despistajerako gomendagarria den aldizkakotasuna, 45 graduko erretinako kamera ez-midriatikoaren bitartez, **erretinopatiarik gabeko paziente diabetikoetan** 4 urtekoa da I motako diabetesa duten pazienteentzat eta 3 urtekoa II motako diabetesa duten pazienteentzat.
3. Arrisku handiko erretinopatiaren despistajerako gomendagarria den aldizkakotasuna, 45 graduko erretinako kamera ez-midriatikoaren bitartez, **Proliferaziozko Erretinopatia Diabetiko Aurreratu Arina duten paziente diabetikoetan** 2 urtekoa da.



## STRUCTURED ABSTRACT

**Title:** INCIDENCE OF DIABETIC RETINOPATHY BASED ON A SCREENING PROGRAMME USING A NON MYDRIATIC RETINAL CAMERA ON DIABETIC PATIENTS IN THE AUTONOMOUS COMMUNITY OF THE BASQUE COUNTRY

**Authors:** Vázquez J.A.; Hernaez M.C.; Miguel N.; Soto E.

**Technology:** 45° non mydriatic retinal camera with Polaroid® (Canon® CR4-45NM) output device.

**Keywords:** Diabetes Mellitus/complications, diabetes mellitus/epidemiology, diabetic retinopathy/diagnostics, survival analysis, survival without illness.

**Date:** February 17 2006

**Pages:** 61

**References:** 29

**Language:** Spanish

**ISBN:** 84-457-2464-9

### INTRODUCTION

In 1976, the *Diabetic Retinopathy Study Research Group* demonstrated the efficiency of treatment with panretinophotocoagulation in order to avoid severe loss of vision in diabetic patients with profound retinopathy. However, in spite of the results of this survey, diabetic patients still failed to receive this treatment in time (Witkin 1984). This was largely due to the impossibility of making an early diagnosis of the presence of retinopathy, leading to the preparation of guidelines that recommended periodic examinations by ophthalmologists. In the United States, the *American Diabetes Association* recommended ophthalmological examinations with mydriasis for Type I diabetic patients within 3-5 years following the diagnosis of diabetes and thereafter at yearly intervals, and for Type II diabetics at the time of diagnosis and afterwards at yearly intervals (ADA 1994).

In Europe, the St. Vincent Declaration in 1990 advocated the use of cameras that did not require pharmacological mydriasis (in other words, non mydriatic cameras) for funduscopic examination of diabetic patients (IDF 1990). In Spain, Hernández-Ortega et al. demonstrated that the efficiency of the 45° non mydriatic retina camera was similar to the method habitually used for diagnosing diabetic retinopathy, which, in addition to a lower cost per patient, recommended its use in health centres that carry out controls of possible ocular complications deriving from diabetes (Hernaez-Ortega, 1998).

Current recommendations as to the frequency of ophthalmologic examination of diabetic patients is based on the consensus of panels of experts (RWP 1991, AAO 1992, ADA 1998) and/or on epidemiological surveys that have investigated the development and progress of diabetic retinopathy, instead of being based on evidence from studies carried out for this purpose. There is very little information deriving from these systematic studies of retinopathy in diabetic patients, therefore, at an international level and is virtually non-existent in our environment.

## AIMS

The main aim of this study is to calculate the most appropriate frequency for retinopathy screening in diabetic patients in our environment, based on the observed incidence of retinopathy in patients included within the existing screening programme in the Autonomous Community of the Basque Country, which examines retinographs obtained with a 45° non mydriatic camera.

## METHODS

- Bibliographical search: Medline- Current Contents (January 1976 to December 2003) and Cochrane Library, limited to the English and Spanish languages at least in the abstract.
- Retrospective Monitoring Observational Epidemiological Survey from December 1998 to December 31 2003, based on the records of diabetic patients with information available on their retinopathy at the time they were added to the record and on at least one subsequent visit, according to the ophthalmologic diagnosis of the presence-degree of their retinopathy based on Polaroid® photographs obtained with a 45° non mydriatic retina camera. This camera makes use of the physiological dilatation of the pupil in darkness, allowing the camera to be focused and visualised by means of infrared illumination. The operator controls the camera by means of a 9-inch TV monitor, which shows simultaneously the viewable image and the focusing system.
- Information from 490 selected diabetic patients was gathered by interns specially contracted for this purpose and the ophthalmologic assessment was made in each case by the same ophthalmologist specialised in the retina.
- Special techniques were applied to measure the survival function in order to take into consideration the different monitoring periods of each patient after the first funduscopy exploration. The effect of different variables on the survival function was estimated by means of the «log-rank» test. P values of under 0.05 were considered statistically significant.

Economic analysis: YES  NO  Expert opinion: YES  NO

## RESULTS

86% of patients free of retinopathy in the basal exploration, remained free of retinopathy at the end of two years. When the incidence with regard to the development of high risk retinopathy was examined, it was observed that, with the exception of Type II patients, more than 95% of the patients remained free of high risk retinopathy at the end of the fourth year, irrespective of the development time and degree of metabolic control of their diabetes. 94% of patients with mild Non Proliferative Retinopathy remained free of high risk retinopathy at the end of two years.

The main limitation of this study derives from the detection of retinopathy based on a method with a sensitivity and specificity of under 100% (45° non mydriatic retina camera), and therefore a certain level of deviation with regard to the true incidence is expected.

## CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

1. By stratifying the sample examined according to the type of Diabetes Mellitus, the results show a significantly lower survival rate in Type II patients at all levels. Type II diabetic patients are confirmed as the main objective for screening in our environment.

2. The advisable frequency for screening high risk retinopathy using the 45° non mydriatic retina camera **in diabetic patients without retinopathy** is four years for patients with Type I diabetes and three years for patients with Type II diabetes.
3. The recommended frequency for screening high risk retinopathy using the 45° non mydriatic retina camera **in diabetic patients with mild Non Proliferative Diabetic Retinopathy** is two years.



# 1. INTRODUCCIÓN

---





En 1976, el *Diabetic Retinopathy Study Research Group* demostró la eficacia del tratamiento con panretinofotocoagulación para evitar pérdidas importantes de visión en pacientes diabéticos con retinopatía proliferante (1). Sin embargo, a pesar de los resultados de este estudio, los pacientes diabéticos seguían sin recibir a tiempo dicho tratamiento (2). Esto se debía en gran parte a la imposibilidad de un diagnóstico precoz de la presencia de retinopatía, lo que llevó a la elaboración de directrices que recomendaban exámenes oftalmológicos periódicos. En EE.UU., la *American Diabetes Association* recomendaba para los pacientes diabéticos Tipo I exámenes oftalmológicos con midriasis a los 3-5 años desde el diagnóstico de la diabetes y después anualmente, y para los diabéticos Tipo II en el momento del diagnóstico y después anualmente (3). En Europa, la Declaración de St. Vincent en 1990 abogaba por el uso de cámaras que no requirieran la midriasis farmacológica (esto es, cámaras no-midriáticas) para el examen fundoscópico de los pacientes diabéticos (4).

En España, la retinopatía diabética constituye una de las causas más importantes de pérdida de agudeza visual y ceguera, por lo que, en 1992, el Ministerio de Sanidad y Consumo recomendó que todo paciente diabético debía recibir al menos una exploración oftalmológica anual (5). Sin embargo, la propia cronicidad del proceso diabético y el procedimiento diagnóstico habitualmente empleado impedían su puesta en práctica. Esta situación ha motivado que un 30% de los enfermos diabéticos jamás hayan tenido una exploración fundoscópica y que menos del 40% haya recibido una exploración fundoscópica anual (5). Como resultado, en la mayoría de los hospitales terciarios españoles los pacientes diabéticos no acudían a consulta con la periodicidad necesaria para un diagnóstico precoz de las formas más graves de retinopatía. El diagnóstico precoz evitaría el empleo sistemático de técnicas terapéuticas más agresivas y costosas (ejp. vitrectomía), y

permitiría decidir la posibilidad quirúrgica en el momento más adecuado, y por tanto, con menor riesgo de complicaciones (6).

La eficacia de la cámara de retina no-midriática como método de diagnóstico precoz de la presencia y gravedad de retinopatía diabética ha sido descrita por diversos estudios internacionales (7-9). En nuestro medio, Hernández-Ortega y colaboradores demostraron que la cámara de retina no-midriática de 45° tenía una eficacia similar a la del método habitualmente empleado para el diagnóstico de retinopatía diabética que, unido a un coste menor por paciente, hacía aconsejable su utilización en centros sanitarios que habitualmente efectúen el control de posibles complicaciones oculares derivadas de la diabetes. Por tanto, su empleo en nuestro medio podría permitir de un modo eficiente la periodicidad necesaria de exámenes fundoscópicos a estos pacientes para garantizar un diagnóstico precoz de su retinopatía (10-11). A raíz de los resultados de dicho estudio, y desde 1998, el Hospital de Día del Servicio de Endocrinología del Hospital de Cruces (Barakaldo- Bizkaia) dispone de una cámara de retina no-midriática de 45° con dispositivo de salida Polaroid® con la que examina regularmente el fondo de ojo de sus pacientes diabéticos siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad.

La actual recomendación de periodicidad para el examen oftalmológico del paciente diabético se fundamenta en consensos de paneles de expertos (12-14) y/o en estudios epidemiológicos que han investigado sobre el desarrollo y la progresión de la retinopatía diabética (15-22), en vez de fundamentarse en evidencias procedentes de estudios realizados a tal efecto. La información procedente de estudios sistemáticos de despistaje de retinopatía en pacientes diabéticos es, por consiguiente, muy escasa a nivel internacional (23,24) e inexistente en nuestro medio.



## 2. OBJETIVOS

---



Como principal objetivo de este estudio se pretende estimar los intervalos más adecuados de despistaje de retinopatía en los pacientes diabéticos de nuestro medio, a partir de la incidencia observada de retinopatía en pacientes incluidos en un programa de despistaje existente en la CAPV (Comunidad Autónoma del País Vasco), que examina las retinografías obtenidas con una cámara de retina no-midriática.



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

---





### 3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y TAMAÑO MUESTRAL

El ámbito del estudio se circunscribió al Hospital de Cruces y a los cuatro ambulatorios pertenecientes al Área de Salud del Hospital de Barakaldo, Portugalete, Algorta y Deusto. El Área de Salud del Hospital de Cruces cuenta con unas características específicas que hicieron viable este estudio. El Servicio de Endocrinología de este hospital dispone de un registro con más de cuatro mil pacientes diabéticos referidos desde los diversos ambulatorios englobados en dicha área. Desde 1998, el Servicio de Endocrinología dispone de una Cámara de Retina no-midrática de 45° con dispositivo de salida Polaroid® (Canon® CR4-45NM) con la que se obtienen fotografías del fondo de ojo (esto es, retinografía) de sus pacientes diabéticos. Desde finales de 1998, dichas retinografías han sido valoradas e informadas periódicamente por el mismo oftalmólogo especialista en retina del Hospital de Cruces (CHO).

La población muestral de interés está formada por pacientes diabéticos de ambos sexos, sin límite de edad, y que disponían de información sobre la presencia y grado de retinopatía diabética al incorporarse al antes mencionado registro y en al menos una visita posterior. El criterio de inclusión de una exploración fundoscópica en el estudio fue que la exploración hubiese sido realizada mediante cámara de retina no-midrática de 45°. Se excluyeron las exploraciones fundoscópicas efectuadas mediante el método tradicional (esto es, combinación del uso de biomicroscopía de no-contacto mediante lente de 78 dioptrías y el oftalmoscopio de imagen invertida tras previa midriasis farmacológica) u otros métodos (angiofluoresceingrafía y/o fotografía estereoscópica de fondo con midriasis previa).

La selección muestral se realizó a partir de los informes existentes en el Hospital de Día del Servicio de Endocrinología desde 1998 hasta diciembre del 2003. Así, se revisaron manualmente los informes correspondientes a pacientes diabéticos con al menos dos exploraciones fundoscópicas durante el periodo de estudio. El oftalmólogo especialista en retina (CHO) procedió a la valoración de las nuevas exploraciones fundoscópicas pendientes de informe, y a la re-

visión de las historias clínicas necesarias para una nueva valoración de exploraciones fundoscópicas dudosas.

### 3.2. DISEÑO GENERAL Y LOGÍSTICA DE SELECCIÓN DE EXPLORACIONES

Se realizó un Estudio Epidemiológico Observacional de Seguimiento Retrospectivo desde el mes de diciembre de 1998 hasta el día 31 de diciembre del 2003, para determinar la incidencia de retinopatía diagnosticada en pacientes diabéticos mediante el examen de fotografías Polaroid® obtenidas con una cámara de retina no-midrática de 45°, y estimar así los intervalos más adecuados de despistaje de retinopatía en los pacientes diabéticos de nuestro medio.

A partir del registro de informes disponible en el Hospital de Día del Servicio de Endocrinología, se identificó el grupo de pacientes diabéticos con información disponible sobre su retinopatía al ingreso en el registro (esto es, 1ª visita o examen basal) y en al menos una visita posterior, según diagnóstico oftalmológico. A continuación se adjudicaron números consecutivos de identificación a medida que los pacientes iban siendo enrolados en el estudio. Por cada exploración seleccionada de un paciente se recogieron datos mediante un cuestionario sobre aspectos relacionados con su diabetes y la presencia-grado de su retinopatía (25). Cuando el informe disponible en el registro del Hospital de Día resultó insuficiente para extraer la información necesaria, se procedió a solicitar la Historia Clínica del paciente en cuestión y a la revisión de las retinografías correspondientes.

En el cuestionario sólo figuraba el número de identificación para proteger la confidencialidad de los datos recogidos. Como número de identificación se adjudicaron a cada paciente la combinación de un código de letras y el número consecutivo de paciente. Esta combinación permitió identificar inequívocamente a cada uno de los pacientes enrolados en el estudio.

Los pacientes diabéticos con información disponible sobre su retinopatía al ingreso en el registro (esto es, 1ª visita o examen basal) y en al menos una visita posterior fueron seleccionados en un subgrupo para evaluar su evolución.

La recogida de datos y archivo de los cuestionarios fue realizado por personal especialmente contratado a tal efecto en calidad de becario (NMB) y entrenado para la identificación de los pacientes diabéticos que cumplían los criterios de inclusión del estudio. El personal becario contaba con una hoja de procedimientos que explicaba brevemente algunos aspectos concretos a tener en cuenta en la extracción de datos de los informes, al igual que contenía teléfonos de contacto a los que pudiese acudir en caso de alguna duda que no pudiese ser clarificada con la ayuda de dicha hoja. La coordinación del trabajo de campo fue efectuada por personal de EIBI S.L.

Se decidió posponer la informatización de los datos recogidos hasta disponer del número definitivo de pacientes que contaban con al menos una exploración posterior a la basal, y priorizar su informatización por parte del personal de EIBI S.L. En definitiva, la información procedente es éstos fue la que permitió estimar la incidencia de retinopatía y determinar los intervalos más adecuados para la realización de exámenes retinográficos de despistaje.

### 3.3. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DE INTERÉS Y COLECCIÓN DE DATOS

El cuestionario empleado constaba de 3 apartados; el primero contenía campos relacionados con la identificación exclusiva de cada paciente seleccionado (esto es, código de identificación y datos demográficos), el segundo contenía campos relacionados con la exploración basal (tipo, tratamiento, duración y control de la diabetes mellitus, y sobre presencia y grado de retinopatía) y el tercero contenía información sobre la/las exploración/nes posteriores a la basal (presencia y grado de retinopatía).

Toda la información sobre presencia y grado de retinopatía diabética fue obtenida a partir del informe de las retinografías efectuadas al paciente mediante la cámara de retina no-midriática existente en el Hospital de Día del Servicio de Endocrinología. Dicho aparato hace uso de la dilatación fisiológica de la pupila ante la oscuridad, permitiendo su enfoque y visualización por medio de iluminación infrarroja. El control

del operador se realiza mediante un monitor de TV de 9 pulgadas en el que aparecen de forma simultánea la imagen visualizable y el sistema de enfoque. El personal de enfermería del Hospital de Día obtenía de cada paciente, en cada visita, imágenes funduscópicas que incluían las zonas por encima y por debajo de las arcadas vasculares, y las zonas próximas al borde nasal del disco y temporal de la mácula. A partir de estas imágenes el oftalmólogo especialista en retina (CHO) determinaba la presencia y grado de retinopatía en el peor de los ojos del paciente. Así, inicialmente se clasificaron las imágenes en no retinopatía diabética (No RD), retinopatía diabética no proliferante grado leve (RDNP Leve), retinopatía diabética no proliferante grado moderado (RDNP Moderada), retinopatía diabética no proliferante grado severo (RDNP Severa) y retinopatía diabética proliferante (RDP). Posteriormente se reclasificaron las imágenes en No RD, RDNP Leve y Retinopatía de Alto Riesgo (retinopatía de grado moderado o superior y/o edema macular).

### 3.4. MANEJO DE LOS DATOS RECOGIDOS, CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recogidos a través del cuestionario, tras codificación, fueron introducidos en un computador portátil IBM® ThinkPad 600. El análisis estadístico fue realizado con el paquete estadístico STATA® 5.0 (26). La introducción de datos comenzó en la última fase del proyecto, en el momento en que se dispuso del número definitivo de pacientes que contaban con al menos una exploración posterior a la basal.

Con el fin de minimizar la posibilidad de pérdida y/o uso indebido de la información contenida en los cuestionarios recibidos (clasificada confidencial), los datos fueron introducidos en el computador portátil en el mismo centro en que se recogieron, ordenados éstos en carpetas en función al número de exploraciones funduscópicas (esto es, visitas) posteriores a la basal mediante códigos de colores. Esto permitió además contar con una base de datos única, reduciendo así el número de manipulaciones a realizar con los datos antes de su análisis, minimizando por tanto el riesgo de error.

Con el fin de minimizar errores de entrada de datos, la pantalla de entrada de datos en el computador fue semejante en formato al del cuestionario original utilizado. Así mismo se realizaron chequeos de tipo lógico y distribuciones de frecuencia para cada una de las variables consideradas en busca de valores poco usuales o inesperados («outliers») y ausentes («missing»).

La primera etapa en el análisis estadístico de los datos fue de tipo descriptivo, empleándose la media (o mediana) y su desviación estándar (o rango) para la descripción de variables cuantitativas, y porcentajes para la descripción de variables categóricas (nominales u ordinales). Los test de significación estadística, cuando fueron necesarios, comprendieron la «t» de Student y el análisis de la varianza para un factor para la comparación de medias y el test de Chi-cuadrado para las comparaciones entre porcenta-

jes (27). Se utilizaron sus equivalentes no-paramétricos cuando el tamaño muestral resultó inferior a 30. La segunda etapa del análisis consistió en la estimación de incidencia acumulada de retinopatía para los diferentes subgrupos de pacientes (esto es, pacientes libres de retinopatía en la exploración funduscópica basal y pacientes con RDNP leve en la exploración basal) (28). La tercera etapa consistió en aplicar técnicas especiales para medir la función de supervivencia con el fin de tener en cuenta los diferentes periodos de seguimiento de cada paciente después de la primera exploración funduscópica. El efecto de diversas variables (tipo de diabetes mellitus, tiempo de evolución y control metabólico) en la función de supervivencia fue estimado mediante el test «log-rank» (29). Se consideraron estadísticamente significativos los valores de P menores de 0.05.



## 4. RESULTADOS

---



La selección muestral se realizó a partir de los informes existentes en el Hospital de Día del Servicio de Endocrinología, y en total se revisaron manualmente 2.684 informes pertenecientes a 1.856 pacientes diabéticos. A continuación se seleccionaron 490 pacientes diabéticos con al menos dos exploraciones fundoscópicas durante el periodo de estudio.

La Tabla 1 muestra las características basales de la cohorte a estudio. La media de edad de los pacientes cuyas exploraciones fueron analizadas resultó ser de 53 años, la edad media al diagnóstico de la diabetes fue de 28.8 años y el tiempo medio de evolución de su diabetes de 12.6 años. Por tipo de diabetes mellitus,

un 70.8% correspondieron a Tipo I y un 29.2% a Tipo II. El 91% de los pacientes estaban a tratamiento con insulina y el nivel medio de hemoglobina glicosilada fue de 8.1%. Durante el periodo de estudio el promedio de exploraciones fundoscópicas recibidas fue de 2, con un mínimo de 2 (definido por el diseño del propio estudio) hasta un máximo de 6, y el tiempo medio de seguimiento fue de 2.9 años (mínimo de 0.2 años y máximo 5.8 años). Al comienzo del estudio, el 58.4% de los pacientes diabéticos estaban libres de retinopatía, el 30.8% tenía retinopatía de grado leve, y un 11.4% tenía algún grado de retinopatía de alto riesgo.

Tabla 1. Características basales de la muestra a estudio. Pacientes diabéticos, que disponían de información sobre la presencia y grado de retinopatía, en al menos dos exploraciones de despistaje durante el periodo de estudio (n = 490)

Característica	Media ± DS
Edad (años)	53.0 ± 9.0
Edad al diagnóstico de DM (años)	28.8 ± 15.5
Tiempo de evolución de DM (años)	12.6 ± 8.4
Control metabólico (HbA1c %)	8.1 ± 1.5
Sexo (% mujer)	49.6
Tipo de DM (%)	Tipo I 70.8 Tipo II 29.2
Tratamiento DM (%)	Dieta 0.2 Antidiabéticos orales 8.8 Insulina 91.0
Presencia y grado de retinopatía (%)	No 58.4 RDNP Leve 30.8 RDNP Moderada 5.3 RDNP Severa 0.6 RDP 4.9 RD Alto Riesgo 11.4

HbA1c = Hemoglobina glicosilada, DM = Diabetes Mellitus, RD = Retinopatía Diabética, RDNP = Retinopatía Diabética No Proliferante, RDP = Retinopatía Diabética Proliferante, RD Alto Riesgo = RDNP moderada o superior y/o edema macular.

La Tabla 2 muestra las características basales de la cohorte a estudio según el tipo de Diabetes Mellitus. Los pacientes Tipo I mostraron un me-

jor control metabólico y un menor grado de retinopatía. El tiempo de evolución de su diabetes fue similar.

Tabla 2. Características basales de la muestra a estudio según el tipo de Diabetes Mellitus

Característica	Diabetes Mellitus			
	Tipo I (n=347)	Tipo II (n=143)	P	
Edad (años)	50.5 ± 7.3	59.1 ± 9.9	<0.001	
Edad al diagnóstico de DM (años)	22.1 ± 11.2	45.2 ± 11.7	<0.001	
Tiempo de evolución de DM (años)	12.2 ± 8.5	13.6 ± 8.2	=0.09	
Control metabólico (HbA1c %)	7.9 ± 1.4	8.7 ± 1.6	<0.001	
Sexo (% mujer)	46.1	58.0	<0.05	
Tratamiento DM (%)	Dieta	0.0	0.7	
	Antidiabéticos orales	0.0	30.1	
	Insulina	100.0	69.2	<0.01
Presencia y grado de retinopatía (%)	No	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	<0.001
	RD Alto Riesgo	7.2	21.7	<0.001

HbA1c = Hemoglobina glicosilada, DM = Diabetes Mellitus, RD = Retinopatía Diabética, RDNP = Retinopatía Diabética No Proliferante, RDP = Retinopatía Diabética Proliferante, RD Alto Riesgo = RDNP moderada o superior y/o edema macular.

La Tabla 3 muestra las características basales de la cohorte a estudio según la presencia y el grado de retinopatía. Los pacientes con mayor grado de retinopatía tenían un mayor tiempo de evolución de su diabetes (P<0.001), así como un peor

control metabólico (P<0.05). Mientras que los pacientes sin retinopatía o retinopatía de grado leve eran fundamentalmente pacientes Tipo I, los pacientes con algún grado de retinopatía de alto riesgo eran sobre todo Tipo II (P<0.001).

Tabla 3. Características basales de la muestra a estudio según la presencia y grado de retinopatía diabética.

Característica	Presencia y grado de Retinopatía			P
	No RD	RDNP Leve	RD Alto Riesgo	
	(n= 286)	(n= 148)	(n= 56)	
Edad (años)	52.2 ± 8.6	53.8 ± 9.2	54.7 ± 10.3	=0.06
Edad al diagnóstico de DM (años)	26.8 ± 15.5	31.0 ± 14.8	32.7 ± 15.4	<0.01
Tiempo de evolución de DM (años)	10.1 ± 7.5	14.9 ± 8.3	19.1 ± 8.2	<0.001
Control metabólico (HbA1c %)	7.9 ± 1.5	8.4 ± 1.5	8.5 ± 1.3	<0.05
Sexo (% mujer)	48.9	50.0	51.8	=0.92
Tipo de DM (%)	Tipo I	79.0	64.9	<0.001
	Tipo II	21.0	35.1	
Tratamiento DM (%)	Dieta	0.4	0.0	=0.49
	Antidiabéticos orales	8.4	7.4	
	Insulina	91.2	92.6	

RD = Retinopatía Diabética, RDNP = Retinopatía Diabética No Proliferante, RD Alto Riesgo = RDNP moderada o superior y/o edema macular.

Los resultados que se muestran a continuación se limitan a aquellos pacientes libres de retinopatía y que no habían sido tratados con pan-

retinofotocoagulación en el momento de la exploración fundoscópica basal (n=286). La incidencia acumulada de cualquier grado de re-



tinopatía en este subgrupo de pacientes fue de 1.8% al final del primer año de seguimiento, 13.2% al final del segundo año, 30.1% al final del tercer año, 48.9% al final del cuarto año, 67.1% al final del quinto año y 74.6% al final del sexto año.

La Tabla 4 muestra la supervivencia asociada a cada intervalo de tiempo con un margen de confianza del 95%. El 86% de los pacientes a riesgo permanecieron libres de retinopatía al final de los dos años.

Tabla 4. Probabilidad estimada de permanecer libre de retinopatía (supervivencia) en la cohorte de pacientes libres de retinopatía en la exploración fundoscópica basal (n = 286)

Tiempo desde primera visita (años)	Número al comienzo del Intervalo de tiempo	Número que desarrolla retinopatía	Supervivencia al final del intervalo de tiempo [IC 95%]
0 a 1	286	5	0.98 [0.95- 0.99]
1 a 2	274	31	0.86 [0.82- 0.90]
2 a 3	224	42	0.69 [0.63- 0.75]
3 a 4	154	41	0.48 [0.42- 0.55]
4 a 5	82	37	0.23 [0.17- 0.30]
5 a 6	23	14	0.06 [0.02- 0.12]

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%.

Por tipos de diabetes mellitus (Tabla 5), el 89% de los Tipo I y el 75% de los Tipo II permanecie-

ron libres de retinopatía al finalizar el segundo año ( $P < 0.01$ ).

Tabla 5. Probabilidad estimada de permanecer libre de retinopatía (supervivencia) en la cohorte de pacientes libres de retinopatía en la exploración fundoscópica basal según el tipo de diabetes mellitus (n = 286)

Tiempo desde primera visita (años)	Número al comienzo del Intervalo de tiempo	Número que desarrolla retinopatía	Supervivencia al final del intervalo de tiempo [IC 95%]
<b>Diabetes tipo I</b>			
0 a 1	226	3	0.98 [0.95- 0.99]
1 a 2	218	19	0.89 [0.84- 0.93]
2 a 3	183	32	0.73 [0.66- 0.79]
3 a 4	129	31	0.53 [0.46- 0.61]
4 a 5	71	30	0.27 [0.19- 0.35]
5 a 6	20	13	0.06 [0.02- 0.13]
<b>Diabetes tipo II</b>			
0 a 1	60	2	0.96 [0.87- 0.99]
1 a 2	56	12	0.75 [0.62- 0.84]
2 a 3	41	10	0.55 [0.41- 0.67]
3 a 4	25	10	0.31 [0.18- 0.45]
4 a 5	11	7	0.10 [0.03- 0.22]
5 a 6	3	1	0.05 [0.01- 0.19]

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%. Log-rank test de igualdad de funciones de supervivencia  $\text{Chi}^2(1) = 10.09$ ,  $P < 0.01$ .

Por tiempo de evolución de su diabetes (Tabla 6), el 88% de los pacientes con un tiempo de evolución menor o igual a 10 años y el 84% de los

pacientes con un tiempo de evolución superior a 10 años permanecieron libres de retinopatía al finalizar el segundo año.

Tabla 6. Probabilidad estimada de permanecer libre de retinopatía (supervivencia) en la cohorte de pacientes libres de retinopatía en la exploración funduscópica basal según el tiempo de evolución de la diabetes mellitus (n = 286)

Tiempo desde primera visita (años)	Número al comienzo del Intervalo de tiempo	Número que desarrolla retinopatía	Supervivencia al final del intervalo de tiempo [IC 95%]
<b>Evolución ≤10 años</b>			
0 a 1	163	1	0.99 [0.95- 0.99]
1 a 2	157	17	0.88 [0.82- 0.92]
2 a 3	127	18	0.74 [0.66- 0.81]
3 a 4	90	25	0.51 [0.42- 0.60]
4 a 5	45	21	0.24 [0.16- 0.33]
5 a 6	13	8	0.06 [0.01- 0.15]
<b>Evolución &gt; 10 años</b>			
0 a 1	123	4	0.96 [0.92- 0.98]
1 a 2	117	14	0.84 [0.77- 0.90]
2 a 3	97	24	0.63 [0.53- 0.71]
3 a 4	64	16	0.46 [0.36- 0.55]
4 a 5	37	16	0.22 [0.14- 0.32]
5 a 6	10	6	0.06 [0.01- 0.16]

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%. Log-rank test de igualdad de funciones de supervivencia Chi2(1) = 1.28, P = 0.258.

Por grado de control metabólico de su diabetes representado por nivel de hemoglobina glicosilada (Tabla 7), el 87% de los pacientes con nivel de hemoglobina glicosilada menor o

igual a 7.5% y el 86% de los pacientes con nivel de hemoglobina glicosilada mayor de 7.5% permanecieron libres de retinopatía al finalizar el segundo año.

Tabla 7. Probabilidad estimada de permanecer libre de retinopatía (supervivencia) en la cohorte de pacientes libres de retinopatía en la exploración funduscópica basal según el control metabólico la diabetes mellitus (n = 286)

Tiempo desde primera visita (años)	Número al comienzo del Intervalo de tiempo	Número que desarrolla retinopatía	Supervivencia al final del intervalo de tiempo [IC 95%]
<b>HBA1C (%) ≤ 7.5</b>			
0 a 1	125	2	0.98 [0.94- 0.99]
1 a 2	120	13	0.87 [0.79- 0.92]
2 a 3	100	16	0.72 [0.63- 0.80]
3 a 4	73	19	0.50 [0.40- 0.60]
4 a 5	34	14	0.26 [0.16- 0.37]
5 a 6	11	6	0.08 [0.02- 0.19]
<b>HBA1C (%) &gt;7.5</b>			
0 a 1	159	3	0.98 [0.94- 0.99]
1 a 2	152	18	0.86 [0.79- 0.90]
2 a 3	122	26	0.66 [0.58- 0.73]
3 a 4	79	20	0.48 [0.39- 0.57]
4 a 5	48	23	0.21 [0.14- 0.30]
5 a 6	12	8	0.04 [0.01- 0.12]

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%. Log-rank test de igualdad de funciones de supervivencia Chi2(1) = 1.18, P = 0.277.  
HBA1C = Hemoglobina glicosilada.

Cuando en el subgrupo de pacientes libres de retinopatía en la exploración basal se examinó la incidencia acumulada en relación al desarrollo de retinopatía de alto riesgo se observó una incidencia de 0.0% al final del primer año de seguimiento, 0.8% al final del segundo año, 1.4% al final del ter-

cer año, 2.2% al final del cuarto año, 6.3% al final del quinto año y 6.8% al final del sexto año. Analizando la supervivencia en relación al desarrollo de retinopatía de alto riesgo se observó que el 97% permaneció libre de retinopatía de alto riesgo al finalizar el cuarto año (Tabla 8).

Tabla 8. Probabilidad estimada de permanecer libre de retinopatía de alto riesgo (supervivencia) en la cohorte de pacientes libres de retinopatía en la exploración fundoscópica basal (n = 286)

Tiempo desde primera visita (años)	Número al comienzo del Intervalo de tiempo	Número que desarrolla retinopatía	Supervivencia al final del intervalo de tiempo [IC 95%]
0 a 1	286	0	1.00
1 a 2	274	2	0.99 [0.96- 0.90]
2 a 3	224	1	0.98 [0.95- 0.99]
3 a 4	154	1	0.97 [0.94- 0.99]
4 a 5	82	6	0.87 [0.76- 0.93]
5 a 6	23	0	0.87 [0.76- 0.93]

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%.

Por tipos de diabetes mellitus (Tabla 9), el 98% de los Tipo I permaneció libre de retinopatía de alto riesgo al finalizar el cuarto año y el 92% de

los Tipo II permaneció libre de retinopatía de alto riesgo al finalizar el cuarto año ( $P < 0.01$ ).

Tabla 9. Probabilidad estimada de permanecer libre de retinopatía de alto riesgo (supervivencia) en la cohorte de pacientes libres de retinopatía en la exploración fundoscópica basal según el tipo de diabetes mellitus (n = 286)

Tiempo desde primera visita (años)	Número al comienzo del Intervalo de tiempo	Número que desarrolla retinopatía	Supervivencia al final del intervalo de tiempo [IC 95%]
<b>Tipo I</b>			
0 a 1	226	0	1.00
1 a 2	218	1	0.99 [0.96- 0.99]
2 a 3	183	1	0.98 [0.95- 0.99]
3 a 4	129	0	0.98 [0.95- 0.99]
4 a 5	71	3	0.92 [0.81- 0.97]
5 a 6	20	0	0.92 [0.81- 0.97]
<b>Tipo II</b>			
0 a 1	60	0	1.00
1 a 2	56	1	0.97 [0.86- 0.99]
2 a 3	41	0	0.97 [0.86- 0.99]
3 a 4	25	1	0.92 [0.70- 0.98]
4 a 5	11	3	0.59 [0.25- 0.82]
5 a 6	3	0	0.59 [0.25- 0.82]

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%. Log-rank test de igualdad de funciones de supervivencia  $\text{Chi}^2(1) = 9.41$ ,  $P < 0.01$ .

Por tiempo de evolución de su diabetes (Tabla 10), el 98% de los pacientes con un tiempo de evolución menor o igual a 10 años y el 97% de

los pacientes con un tiempo de evolución superior a 10 años permaneció libre de retinopatía al finalizar el cuarto año.

Tabla 10. Probabilidad estimada de permanecer libre de retinopatía de alto riesgo (supervivencia) en la cohorte de pacientes libres de retinopatía en la exploración fundoscópica basal según el tiempo de evolución de la diabetes mellitus (n = 286)

Tiempo desde primera visita (años)	Número al comienzo del Intervalo de tiempo	Número que desarrolla retinopatía	Supervivencia al final del intervalo de tiempo [IC 95%]
<b>Evolucion ≤ 10 años</b>			
0 a 1	163	0	1.00
1 a 2	157	1	0.99 [0.95- 0.99]
2 a 3	127	0	0.99 [0.95- 0.99]
3 a 4	90	1	0.98 [0.90- 0.99]
4 a 5	45	2	0.91 [0.76- 0.97]
5 a 6	13	0	0.91 [0.76- 0.97]
<b>Evolucion &gt; 10 años</b>			
0 a 1	123	0	1.00
1 a 2	117	1	0.99 [0.93- 0.99]
2 a 3	97	1	0.97 [0.92- 0.99]
3 a 4	64	0	0.97 [0.92- 0.99]
4 a 5	37	4	0.83 [0.63- 0.92]
5 a 6	10	0	0.83 [0.63- 0.92]

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%. Log-rank test de igualdad de funciones de supervivencia Chi2(1) = 1.34, P = 0.247.

Por grado de control metabólico de su diabetes (Tabla 11), el 99% de los pacientes con nivel de hemoglobina glicosilada menor o igual a 7.5% permaneció libre de retinopatía al finalizar

el cuarto año y el 96% de los pacientes con nivel de hemoglobina glicosilada mayor de 7.5% permaneció libre de retinopatía al finalizar el cuarto año.

Tabla 11. Probabilidad estimada de permanecer libre de retinopatía de alto riesgo (supervivencia) en la cohorte de pacientes libres de retinopatía en la exploración fundoscópica basal según el control metabólico de la diabetes mellitus (n = 286)

Tiempo desde primera visita (años)	Número al comienzo del Intervalo de tiempo	Número que desarrolla retinopatía	Supervivencia al final del intervalo de tiempo [IC 95%]
<b>HBA1C (%) ≤ 7.5</b>			
0 a 1	125	0	1.00
1 a 2	120	1	0.99 [0.94- 0.99]
2 a 3	100	0	0.99 [0.94- 0.99]
3 a 4	73	0	0.99 [0.94- 0.99]
4 a 5	34	2	0.91 [0.70- 0.97]
5 a 6	11	0	0.91 [0.70- 0.97]
<b>HBA1C (%) &gt; 7.5</b>			
0 a 1	159	0	1.00
1 a 2	152	1	0.99 [0.94- 0.99]
2 a 3	122	1	0.98 [0.93- 0.99]
3 a 4	79	1	0.96 [0.89- 0.99]
4 a 5	48	4	0.85 [0.68- 0.93]
5 a 6	12	0	0.85 [0.68- 0.93]

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%. Log-rank test de igualdad de funciones de supervivencia Chi2(1) = 1.00, P = 0.317.

HBA1C = Hemoglobina glicosilada.

Los resultados que se muestran a continuación se limitan a aquellos pacientes con RDNP grado leve y que no habían sido tratados con panretinofotocoagulación en el momento de la exploración funduscópica basal (n=144). La incidencia acumulada de retinopatía de alto riesgo en este subgrupo de pacientes fue de 0.7% al final del primer año de seguimiento, 5.8% al final del segundo año, 16.1% al final del tercer año, 25.9% al final del cuarto año, 32.6% al final del quinto año y 33.5% al final del sexto año. Treinta y tres de estos pacien-

tes (22.9%), tras un promedio de seguimiento de 2.9 años, retrocedieron a un estadio de ausencia de retinopatía. El perfil de este tipo de paciente resultó ser el de un diabético Tipo I con un nivel medio de Hemoglobina Glicosilada de 7.7%.

La Tabla 12 muestra la supervivencia asociada a cada intervalo de tiempo con un margen de confianza del 95%. El 94% de los pacientes a riesgo permanecieron libres de retinopatía al final de los dos años.

Tabla 12. Probabilidad estimada de permanecer libre de retinopatía de alto riesgo (supervivencia) en la cohorte de pacientes con RDNP grado leve en la exploración funduscópica basal (n = 144)

Tiempo desde primera visita (años)	Número al comienzo del Intervalo de tiempo	Número que desarrolla retinopatía	Supervivencia al final del intervalo de tiempo [IC 95%]
0 a 1	144	1	0.99 [0.95- 1.00]
1 a 2	134	6	0.94 [0.88- 0.97]
2 a 3	92	10	0.81 [0.72- 0.88]
3 a 4	50	8	0.65 [0.52- 0.76]
4 a 5	24	4	0.49 [0.33- 0.65]
5 a 6	5	0	0.49 [0.33- 0.65]

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%.

RDNP = Retinopatía Diabética No Proliferante.

Por tipos de diabetes mellitus (Tabla 13), el 95% de los Tipo I y el 92% de los Tipo II permanecie-

ron libres de retinopatía finalizar el segundo año (P<0.001).

Tabla 13. Probabilidad estimada de permanecer libre de retinopatía de alto riesgo (supervivencia) en la cohorte de pacientes con RDNP grado leve en la exploración funduscópica basal según el tipo de diabetes mellitus (n = 144)

Tiempo desde primera visita (años)	Número al comienzo del Intervalo de tiempo	Número que desarrolla retinopatía	Supervivencia al final del intervalo de tiempo [IC 95%]
<b>Tipo I</b>			
0 a 1	93	1	0.98 [0.92- 0.99]
1 a 2	87	3	0.95 [0.87- 0.98]
2 a 3	61	3	0.89 [0.78- 0.94]
3 a 4	39	3	0.80 [0.65- 0.89]
4 a 5	19	1	0.74 [0.53- 0.86]
5 a 6	5	0	0.74 [0.53- 0.86]
<b>Tipo II</b>			
0 a 1	51	0	1.00
1 a 2	47	3	0.92 [0.78- 0.97]
2 a 3	31	7	0.66 [0.45- 0.80]
3 a 4	11	5	0.35 [0.14- 0.56]
4 a 5	5	3	0.08 [0.01- 0.31]

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%. Log-rank test de igualdad de funciones de supervivencia  $\chi^2(1) = 19.70$ ,  $P < 0.001$ .

RDNP = Retinopatía Diabética No Proliferante.

Por tiempo de evolución de su diabetes (Tabla 14), el 91% de los pacientes con un tiempo de evolución menor o igual a 10 años y el 95% de

los pacientes con un tiempo de evolución superior a 10 años permanecieron libres de retinopatía al finalizar el segundo año.

Tabla 14. Probabilidad estimada de permanecer libre de retinopatía de alto riesgo (supervivencia) en la cohorte de pacientes con RDNP grado leve en la exploración funduscópica basal según el tiempo de evolución de la diabetes mellitus (n = 144)

Tiempo desde primera visita (años)	Número al comienzo del Intervalo de tiempo	Número que desarrolla retinopatía	Supervivencia al final del intervalo de tiempo [IC 95%]
<b>Evolución ≤ 10 años</b>			
0 a 1	47	0	1.00
1 a 2	43	3	0.91 [0.76- 0.97]
2 a 3	27	3	0.79 [0.58- 0.90]
3 a 4	14	2	0.65 [0.39- 0.82]
4 a 5	7	0	0.65 [0.39- 0.82]
<b>Evolución &gt; 10 años</b>			
0 a 1	96	1	0.98 [0.92- 0.99]
1 a 2	90	3	0.95 [0.87- 0.98]
2 a 3	64	6	0.84 [0.72- 0.91]
3 a 4	36	6	0.67 [0.50- 0.79]
4 a 5	17	4	0.46 [0.26- 0.64]
5 a 6	5	0	0.46 [0.26- 0.64]

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%. Log-rank test de igualdad de funciones de supervivencia  $\text{Chi}^2(1) = 0.001$ ,  $P = 0.945$ . RDNP = Retinopatía Diabética No Proliferante.

Por grado de control metabólico de su diabetes (Tabla 15), el 100% de los pacientes con nivel de hemoglobina glicosilada menor o igual a 7.5% permanecieron libres de retinopatía al

finalizar el segundo año y el 98% de los pacientes con nivel de hemoglobina glicosilada mayor de 7.5% permanecieron libres de retinopatía al finalizar el primer año ( $P < 0.05$ ).

Tabla 15. Probabilidad estimada de permanecer libre de retinopatía de alto riesgo (supervivencia) en la cohorte de pacientes con RDNP grado leve en la exploración funduscópica basal según el control metabólico de la diabetes mellitus (n = 144)

Tiempo desde primera visita (años)	Número al comienzo del Intervalo de tiempo	Número que desarrolla retinopatía	Supervivencia al final del intervalo de tiempo [IC 95%]
<b>HBA1C (%) ≤ 7.5</b>			
0 a 1	42	0	1.00
1 a 2	41	0	1.00
2 a 3	33	2	0.93 [0.75- 0.98]
3 a 4	22	3	0.77 [0.53- 0.90]
4 a 5	11	1	0.65 [0.34- 0.85]
5 a 6	1	0	0.65 [0.34- 0.85]
<b>HBA1C (%) &gt; 7.5</b>			
0 a 1	96	1	0.98 [0.92- 0.99]
1 a 2	90	3	0.91 [0.83- 0.95]
2 a 3	64	6	0.76 [0.63- 0.85]
3 a 4	36	6	0.59 [0.42- 0.73]
4 a 5	17	4	0.41 [0.22- 0.60]
5 a 6	5	0	0.41 [0.22- 0.60]

IC 95% = Intervalo de confianza del 95%. Log-rank test de igualdad de funciones de supervivencia  $\text{Chi}^2(1) = 4.04$ ,  $P < 0.05$ . RDNP = Retinopatía Diabética No Proliferante.

## 5. DISCUSIÓN

---





El estudio llevado a cabo cumple con el objetivo planteado de estimar la incidencia y los intervalos más adecuados para la realización de exámenes fundoscópicos de despistaje de retinopatía con cámara de retina no-midriática en pacientes diabéticos en nuestro medio. La principal limitación del presente estudio, al margen del tamaño muestral, es la derivada de la detección de retinopatía basada en un método con sensibilidad y especificidad inferior al 100% (esto es, fotografía fundoscópica de campo central en película instantánea Polaroid obtenida con Cámara no-midriática de 45°; sensibilidad 91.9% y especificidad 89.7%) (10), y por tanto es previsible cierto grado de desviación respecto a la verdadera incidencia.

El desarrollo del muestreo, que finalmente alcanzó 490 pacientes, refleja la dificultad que entraña este tipo de estudios (con identificación manual de los pacientes a incluir en el estudio y recogida de datos primarios). El proceso de selección y recogida de datos, que transcurrió con normalidad, no pudo ser completado hasta Diciembre del 2004. Con el fin de incrementar en lo posible el tamaño muestral final, el oftalmólogo especialista en retina (CHO) procedió a la valoración de 34 nuevas exploraciones fundoscópicas pendientes de informe de otros tantos pacientes y a la revisión de aproximadamente 70 historias clínicas para una nueva valoración de 141 exploraciones fundoscópicas ya existentes en el registro.

Se ha podido constatar un fallo técnico detectado en la cámara no-midriática existente en el Hospital de Día a finales de Diciembre del 2004, y que continua sin resolverse de manera satisfactoria hasta hoy, imposibilitaron la intención anunciada de reexaminar el fondo de ojo en al menos 80 pacientes que disponiendo de examen inicial no disponían de al menos un examen posterior. Si duda esta circunstancia ha podido influir negativamente en el tamaño muestral finalmente obtenido.

Para las estimaciones de incidencia y función de supervivencia se prescindió de aquellos pacientes que, en el momento de la exploración fundoscópica, habían sido tratados con panretinofotocoagulación y/o tenían algún tipo de retinopatía de alto riesgo. Se consideró que la presencia de panretinofotocoagulación podría

confundir los resultados al detener o retrasar la evolución de la patología de interés, pudiendo contribuir a una infraestimación de la incidencia. En cualquier caso, de haberse producido esta posibilidad, hubiera resultado muy difícil cuantificar la magnitud con que la incidencia de retinopatía hubiera podido ser infraestimada. Esta posibilidad de sesgo podría haberse evitado cambiando el diseño del estudio a uno prospectivo, aunque el coste del estudio se hubiese incrementado considerablemente. Por otra parte, el reducido número de pacientes con retinopatía de alto riesgo no permitía estabilidad alguna de las estimaciones calculadas. Así, la muestra quedó constituida por dos subcohortes a estudio: pacientes sin retinopatía y pacientes con Retinopatía Diabética No Proliferante (RDNP) grado leve en la exploración fundoscópica basal.

Como era de esperar (16,20,21), estratificando la muestra estudiada por tipo, tiempo de evolución y control metabólico de la diabetes, los resultados muestran una supervivencia significativamente menor en los pacientes Tipo II a todos los niveles (esto es, tanto en el desarrollo de cualquier grado de retinopatía, como de retinopatía de alto riesgo). Los pacientes diabéticos Tipo II se confirman como el principal objetivo de despistaje en nuestro medio. Se observó una menor supervivencia en los pacientes con más de 10 años de evolución, aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. Según el grado de control metabólico de la diabetes, representado por el nivel medio de Hemoglobina Glicosilada, también se observó una menor supervivencia en los pacientes con peor control metabólico (esto es, con nivel medio de hemoglobina glicosilada mayor de 7.5%), que resultó estadísticamente significativa en el caso de pacientes con RDNP leve que desarrollan retinopatía de alto riesgo.

Los intervalos más adecuados para la realización de exámenes fundoscópicos de despistaje de retinopatía con cámara de retina no-midriática en pacientes diabéticos en nuestro medio fueron estimados a partir de las funciones de supervivencia calculadas (29). Para una probabilidad de al menos el 95% de permanecer libre de retinopatía de alto riesgo en el subgrupo de pacientes sin retinopatía diabética, el intervalo medio de despistaje fue de 4 años para los pa-

cientes Tipo I y de 3 años para los Tipo II. Younis y cols., a raíz de un estudio similar efectuado dentro del denominado *Liverpool Diabetic Eye Study*, estimaron un intervalo de 5.4 años en un subgrupo de pacientes diabéticos Tipo II sin retinopatía (24). Quizá esta diferencia sea debida a que los pacientes del presente estudio constituyan una muestra más seleccionada que la de Younis y cols., pues se trata de pacientes con un mayor tiempo de evolución de su diabetes y mayoritariamente a tratamiento con insulina (esto es, los pacientes Tipo II tenían un promedio de evolución de 10.5 años y el 58.3% recibían insulina, frente a los 3 años de evolución y 6% con insulina de Younis y cols.). Esto explicaría, al menos en parte, que los resultados del presente estudio no justifiquen intervalos de despistaje de retinopatía más amplios.

En el subgrupo de pacientes con RDNP leve el intervalo medio de despistaje se redujo a

2 años, aunque los datos sugieren que con un buen control metabólico de la diabetes este intervalo podría ser de hasta 3 años. Resulta difícil comparar los resultados del subgrupo de pacientes con RDNP leve con los de Younis, puesto que su clasificación de grados de retinopatía es distinta (esto es, consideran retinopatía de fondo y retinopatía preproliferante). Su retinopatía de fondo, para los que aconsejan despistajes anuales, equivaldría a los RDNP leve y moderada del presente estudio.

Aunque el presente estudio ha permitido estimar la periodicidad aconsejable en el despistaje de retinopatía en nuestro medio, se necesitan estudios con un mayor tamaño muestral que permita analizar la medida en que estas estimaciones podrían verse modificadas por la presencia simultánea de diversos factores considerados de riesgo (presión arterial, control metabólico, duración de la diabetes, etc).

## 6. CONCLUSIONES

---



- A. El estudio llevado a cabo cumple con el objetivo planteado de estimar la incidencia y los intervalos más adecuados para la realización de exámenes fundoscópicos de despistaje de retinopatía en nuestro medio. La principal limitación del presente estudio es la derivada de la detección de retinopatía basada en un método con sensibilidad y especificidad inferior al 100% (cámara de retina no-midriática de 45°), y por tanto es previsible cierto grado de desviación respecto a la verdadera incidencia.
- B. Estratificando la muestra estudiada por tipo de Diabetes Mellitus, los resultados muestran una supervivencia significativamente menor en los pacientes Tipo II a todos los niveles (esto es, tanto en el desarrollo de cualquier grado de retinopatía, como de retinopatía de alto riesgo). Los pacientes diabéticos Tipo II se confirman como el principal objetivo de cribaje en nuestro medio.
- C. Como era de esperar, estratificando la muestra estudiada según el tiempo de evolución de la diabetes, se observó una menor supervivencia en los pacientes con más de 10 años de evolución, aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. Al estratificar la muestra según el grado de control metabólico de la diabetes, se observó una menor supervivencia en los pacientes con peor control metabólico, que resultó estadísticamente significativa en el caso de pacientes con RDNP leve que desarrollan retinopatía de alto riesgo.
- D. La periodicidad aconsejable para despistaje de retinopatía de alto riesgo, mediante cámara de retina no-midriática de 45°, **en pacientes diabéticos sin retinopatía** es de 4 años para los pacientes con diabetes Tipo I y de 3 años para los pacientes con diabetes Tipo II.
- E. La periodicidad aconsejable para despistaje de retinopatía de alto riesgo, mediante cámara de retina no-midriática de 45°, **en pacientes diabéticos con RDNP leve** es de 2 años, aunque los datos sugieren que con un buen control metabólico de la diabetes este intervalo podría ser de 3 años.



## BIBLIOGRAFÍA

---





1. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 383-396.
2. Witkin SR, Klein R. Ophthalmologic care for persons with diabetes. *JAMA* 1984; 251: 2534-37.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1994; 17: 616-623.
4. International Diabetes Federation. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincents Declaration. *Diabet Med* 1990; 7: 360.
5. Documento de los Grupos de Trabajo de la Conferencia Nacional de Diabetes Mellitus. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1992.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
7. Pugh JA, Jacobson JM, Van Heuven WA et al. Screening for diabetic retinopathy. The wide-angle retinal camera. *Diabetes Care* 1993; 16: 889-895.
8. Harding SP, Broadbent DM, Neoh C, White MC, Vora J. Sensitivity and specificity of photography and direct ophthalmoscopy in screening for sight threatening eye disease: the Liverpool Diabetic Eye Study. *Br Med J* 1995; 311: 1131-1135.
9. Harper CA, Livingston PM, Wood C et al. Screening for diabetic retinopathy using a non-mydratic retinal camera in rural Victoria. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998; 26: 117-121.
10. Hernaez-Ortega MC, Soto-Pedre E, Vazquez JA, Gutiérrez MA, Asua J. Estudio de la eficiencia de una cámara de retina no-miátrica en el diagnóstico de retinopatía diabética. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 194-199.
11. Soto-Pedre E, Hernaez-Ortega MC, Vazquez JA. Digital retinal images and teleophthalmology for detecting and grading diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 963-4.
12. Retinopathy Working Party. A protocol for screening for diabetic retinopathy in Europe. *Diabet Med* 1991; 8: 263-7.
13. American Academy of Ophthalmology. Comprehensive adult eye evaluation, preferred practice pattern. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 1992.
14. American Diabetes Association. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 157-59.
15. Klein R, Klein B, Moss S, Cruickshanks K. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XIV: ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1217-1228.
16. McKay R, McCarty CA, Taylor HR. Diabetic retinopathy in Victoria, Australia: the Visual Impairment Project. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 865-870.
17. Keen H, Lee ET, Russell D et al. The appearance of retinopathy and progression to proliferative retinopathy: the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl 2): S22-S30.
18. Lövestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O, Agardh E. Diabetic retinopathy, visual acuity, and medical risk indicators. A continuous 10-year follow-up study in type 1 diabetic patients under routine care. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 287-294.
19. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44: 156-63.
20. Porta M, Sjoelie AK, Chaturvedi N et al. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2001; 44: 2203-2209.
21. Looker HC, Krakoff J, Knowler WC, Bennett PH, Klein R, Hanson RL. Longitudinal studies of incidence and progression of diabetic retinopathy assessed by retinal photo-

- tography in Pima Indians. *Diabetes Care* 2003; 26: 320-326.
22. Henricsson M, Nyström L, Blohmé G et al. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 349-354.
  23. Cook HL, Newsom R, Long V, Smith SA, Shilling JS, Stanford MR. Natural history of diabetic macular streak exudates: evidence from a screening programme. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 563-566.
  24. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet* 2003; 361: 195-200.
  25. Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales; a practical guide to their development and use. New York: Oxford University Press, 1989.
  26. Stata Corporation. Stata statistical software: release 5.0. College Station, TX: Stata Corporation, 1997.
  27. Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods 8<sup>th</sup> ed. Ames, IO: Iowa State University Press, 1989.
  28. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research. New York: Van Nostrand Reinhold, 1982.
  29. Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. London: Chapman & Hall, 1984.

ISBN 84-457-2464-9



9 788445 724644

P.V.P.: 10 €