

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMAN GUERRERO



**RELACIÓN ENTRE AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN
ERITROCITARIA Y RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA
EN EL HNERM ENTRE LOS MESES DE JUNIO – DICIEMBRE
DEL 2017**

PRESENTADO POR EL BACHILLER
JUAN CARLOS EZEQUIEL ROQUE QUEZADA

PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MEDICO CIRUJANO

Dr. Jhony A. De la Cruz Vargas Ph. D., MCR, MD
Asesor de Tesis

LIMA – PERÚ

2018

DEDICATORIA

*A mi querido hijito Juan Carlitos,
quien está destinado a ser un mejor
médico que su padre,
su abuela y su bisabuelo*

RESUMEN

Introducción: la retinopatía diabética proliferativa (RDP) es una grave complicación de la diabetes mellitus tipo 2, esta es una de las causas principales de ceguera en el mundo, especialmente en la edad económicamente activa. La inflamación, el estrés oxidativo y la neo angiogénesis juegan un papel crucial en la patogenia de la RDP. La amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) es un biomarcador confiable de inflamación y estrés oxidativo en varias patologías cardiovasculares, reumáticas e infecciosas crónicas. Pero hay poca información respecto a su utilidad en patologías oculares.

Objetivo: determinar si hay una asociación entre el RDW y la RDP en los pacientes del servicio de oftalmología del hospital nacional Edgardo rebagliati martins entre los meses de junio a diciembre del 2017

Materiales: se realizó un estudio descriptivo, analítico, retrospectivo, de tipo casos y controles. La población estuvo constituida por 278 pacientes con retinopatía diabética, de los cuales 142 fueron los casos con RDP y 136 los controles con retinopatía diabética no proliferativa (RDNP). Se estudió el RDW de manera general y dividida en cuartiles, para lo cual se empleó un análisis estadístico descriptivo e inferencial utilizando el paquete estadístico STATA.

Resultados: Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el RDW y la RDP (OR 1.35 $p < 0.05$ IC 1.20-1.53). En relación al cuarto cuartil de RDW (13.5% a más) se encontró una asociación estadísticamente significativa para la RDP (OR 2.2 $p > 0.05$ IC 1.80-2.62).

Conclusión: en este estudio se mostró que hay una asociación estadísticamente significativa entre los valores elevados de RDW y la RDP.

Palabras clave: amplitud de distribución eritrocitaria, retinopatía diabética proliferativa, diabetes mellitus

ABSTRACT

Introduction: proliferative diabetic retinopathy (PDR) a serious complication for type 2 diabetes mellitus, it is it is one of the leading causes for blindness worldwide. Inflammation, oxidative stress and neoangiogenesis play a crucial role in PDR pathogenesis. Red blood cell distribution width (RDW) is an inflammatory and oxidative stress related biomarker with is commonly associated to cardiovascular, rheumatic and infectious pathologies. However, there is little information respecting to eye related pathologies.

Objective: to investigate the association between RDW and PDR in the patients with are in the ophtalmology service of the Edgardo Rebagliati Martins hospital between the months June and December for 2017.

Materials: a retrospective, case control study was performed. The population consisted con 278 patients with diabetic retinopathy, from with 142 patients, the cases had PDR and 136 patients, controls had non-proliferative diabetic retinopathy. We study the RDW in a general manner and divided in quartiles, we used a descriptive and inferential statistical analysis using the statistical package STATA.

Results: there was and significant statistical association between RDW and PDR (OR 1.35 p <0.05 IC 1.20-1.53). Respecting to the RDW 4th quartile it was found an significant statistical association with PDR (OR 2.2 p >0.05 IC 1.80-2.62)

Conclusion: elevated RDW levels were significantly associated with PDR

Keywords: RDW PDR Diabetes mellitus type 2

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética es la complicación microvascular más frecuente de la diabetes mellitus, es la tercera causa de ceguera a nivel mundial y la primera causa de ceguera en la población económicamente activa. Su patogenia es generada por los niveles tóxicos que llega a alcanzar la glucosa en la sangre del capilar retinal, tanto de manera intermitente como mantenida, la cual afecta de manera deletérea a la unidad vasculo retinal, esto es: el endotelio, pericito, células de la glía y neuronas retinales; Las cuales sufren modificaciones en su función desencadenando la génesis de un ambiente retinal a favor de : la inflamación, la modificación de membrana basal y matriz extracelular, el aumento de la permeabilidad capilar , la formación de radicales libres, trombosis, necrosis y/o apoptosis de las células que componen la unidad vasculo retinal, quimiotaxis de polimorfos nucleares , hipoxia; lo que tendrá un punto de quiebre cuando este microambiente comience a generar valores elevador de moléculas proangiogenicas y quimio tácticas para fibroblastos. Esto induce el depósito de tejido de granulación y formación de neo vasos, dando paso al estadio avanzado de la retinopatía diabética, el estado proliferativo.(15)

El aumento en la amplitud de distribución eritrocitaria se ha asociado a enfermedades cuya fisiopatología incluye la génesis de mediadores inflamatorios de manera mantenida (15)

La presente tesis muestra un estudio tipo casos el cual pretende aportar información científica respecto a la asociación entre el RDW y la RDP.

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	7
1.1 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN	7
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:.....	8
1.4 JUSTIFICACIÓN.....	8
1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	9
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.....	10
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	10
2.2 MARCO TEÓRICO	18
CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	34
3.1 HIPÓTESIS GENERAL.....	34
3.2 VARIABLES DE ESTUDIO:	34
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	35
4.1 DISEÑO Y TIPO DE INVESTIGACIÓN	35
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	35
4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	35
4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	38
4.5 TÉCNICA Y PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	38
CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	39
5.1 RESULTADOS	39
5.2 DISCUSIÓN.....	44
CAPITULO VI : CONCLUSIONES	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio se realizará en el área de oftalmología y responde a la prioridad nacional de investigación en salud 2015-2022: enfermedades crónicas no transmisibles: diabetes mellitus y salud ocular. Se realizará en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el Servicio de oftalmología.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus en la actualidad es una epidemia con una prevalencia de 422 millones de personas afectadas a nivel mundial, según el último estudio de la OMS en el 2014 , con un incremento de 108 millones de personas afectadas entre los años 1980-2014, llegando a duplicar la prevalencia de 4.7% en 1980 a 8.5% en el 2014 , lo preocupante que reporta la OMS es el aumento de la prevalencia en los últimos 10 años, en países de 3er mundo en relación a países de primer mundo, que incluye al Perú.

En el mismo año se llevó a cabo otro estudio por la federación internacional de diabetes en Latinoamérica la cual estimo una población de 64 millones de personas afectadas y un incremento de 55% en la prevalencia para el 2035.(1) Entre las complicaciones de la diabetes mellitus, la retinopatía diabética es la complicación microangiopática más frecuente. Es la 3era causa de ceguera en el mundo, y la primera causa de ceguera en la población en edad reproductiva en países de 3er mundo.

Se encontró una prevalencia mundial del 35% en pacientes diabéticos, estimándose que para el 2030 se duplicará la prevalencia.

En latino américa se encontró una prevalencia de un 40% de retinopatía diabética y en Perú en encontró una prevalencia de 57.6% (2)

La retinopatía diabética proliferativa es una microangiopatía con los hallazgos patológicos de destrucción del tejido retinal y al mismo tiempo reparación de

este, con tejido de granulación y la presencia de neovasos , producto del estado inflamatorio crónico que experimenta dicho tejido por una hiperglicemia mantenida.(3)

La amplitud de distribución eritrocitaria se ha considerado en los últimos años como un biomarcador de inflamación crónica(4) , el cual se ha asociado a varias complicaciones vasculares relacionadas a la diabetes mellitus(5) , en los estudios previos en relación a la complicación de retinopatía diabética hay estudios que encuentran una relación estadísticamente significativa entre valores elevados de la amplitud de distribución eritrocitaria y la retinopatía diabética (6) y otros que no encuentran relación alguna .(5)

La amplitud de distribución eritrocitaria es un parámetro encontrado en el examen de hemograma simple, el cual es de fácil acceso al primer nivel de salud (7).

Si demostramos que la amplitud de distribución eritrocitaria se asocia a la retinopatía diabética proliferativa, entonces podría usarse como un biomarcador de sospecha del grado de severidad de la retinopatía que posea el paciente.

1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la relación entre la amplitud de distribución eritrocitaria y la retinopatía diabética proliferativa en el HNERM entre los meses de junio a diciembre del 2017?

1.4 JUSTIFICACIÓN

Consideramos que la siguiente investigación es importante ya que la diabetes es una enfermedad con una elevada prevalencia a nivel mundial y con una prevalencia que aumenta rápidamente en países de tercer mundo. La diabetes mellitus es responsable de varias complicaciones vasculares, entre estas se encuentra la retinopatía diabética, la cual es la tercera causa de ceguera en el mundo y la primera causa de ceguera en la población en edad reproductiva , esta complicación se desencadena por un estado de hiperglicemia mantenida, la cual genera un estado de inflamación crónica que llevara a la destrucción del tejido retinal y su reparación con tejido de granulación y la proliferación de neovasos .

La amplitud de distribución eritrocitaria se ha relacionado en los últimos años con la inflamación crónica, el cual, encontrándose en varios estudios una asociación estadísticamente significativa con las complicaciones macro y micro vasculares que genera la diabetes. Los estudios encontrados en relación a la asociación entre amplitud de distribución eritrocitaria y retinopatía diabética tienen conclusiones diferentes, ya que unos encuentran una asociación entre dichas variables y otros estudios no lo encuentran. Por este motivo nos parece importante dar nuestro aporte a esta discusión científica en nuestra población. Además la amplitud de distribución eritrocitaria es un marcador presente en el hemograma simple, el cual nos podría orientar desde el primer nivel de atención el grado de severidad de la retinopatía diabética, permitiéndonos derivar con premura a los pacientes a un oftalmólogo competente.

1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo general

Determinar la asociación entre la amplitud de distribución eritrocitaria y retinopatía diabética proliferativa en el HNERM entre los meses de junio a diciembre del 2017.

Objetivos específicos

- Determinar las características clínico demográficas asociadas a retinopatía diabética proliferativa y amplitud de distribución eritrocitaria.
- Determinar la asociación de la amplitud de distribución eritrocitaria en cuartiles con la retinopatía diabética proliferativa.
- Determinar la asociación de la amplitud de distribución eritrocitaria en cuartiles con la retinopatía diabética no proliferativa.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

MAGRI C. J. en el artículo “Red blood cell distribution width and diabetes-associated complications” del año 2014 estudio 196 pacientes diabéticos con retinopatía diabética y encontró una asociación independiente entre el RDW y la nefropatía diabética con un odds ratio [OR] 1.64 (95% intervalo de confianza: 1.15–2.35, $p = 0.006$). no encontró asociación ente RDW y neuropatía diabética y enfermedad arterial periférica ($p = 0.09$ and 0.49 , respectivamente).(25)

ENGSTROM G. en el artículo “Red cell distribution width, hemoglobina A1c and incidence of diabetes mellitus” del año 2014, que fue un estudio tipo cohorte prospectivo; empezó la investigación con 26 mil participantes. Y de los cuales seleccionaron alrededor de 4 mil participantes a los que se les hizo seguimiento por 14 años de glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada, insulina y RDW. De este grupo 2 944 debutaron con diabetes mellitus en el seguimiento. Estos tuvieron un RDW de inicio de 40.1 ± 3.3 fL a comparación del 40.9 ± 3.4 fL encontrado en los pacientes que no desarrollaron diabetes. En conclusión la incidencia de DM fue significativamente mayor en los sujetos con RDW menor de inicio.(26)

NADA A. M. en su artículo “red cell distribution width in type 2 diabetic patients” estudio caso control 260 pacientes con diabetes mellitus y 44 pacientes sanos , finalidad del estudio fue comparar el amplitud de distribución eritrocitaria entre ambas poblaciones , y entre los pacientes diabéticos con glicemia controlada y no controlada ; se encontró un RDW mayor en pacientes diabéticos que pacientes controles ($p= 0.008$) ; se encontró un RDW mayor en pacientes con glicemia no controlada que pacientes con glicemia controlada ($P = 0.035$). (27)

LIPPI GIUSEPPE, su artículo “Increased Red Blood Cell Distribution Width (RDW) is Associated with Higher Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) 2014 in the Elderly” un estudio de tipo descriptivo retrospectivo; tuvo como objetivo buscar la asociación entre el RDW con la HbA1c en pacientes adultos mayores y relación entre el nivel de concentración de HbA1c y RDW. Utilizo una muestra de 2515 pacientes adultos mayores. Como resultado se encontro una fuerte relación directa entre el RDW y la HbA1c ($r=0.11$ $p<0.001$), y niveles de concentración de HbA1c mayores en pacientes con RDW $>14\%$ que aquellos pacientes con RDW $<14\%$. El OR para un RDW elevado en relación a HbA1c >53 mmol/mol fue de 1.33 (95% IC, 1.08 – 1.65; $p=0.01$). (28)

XIAO-FEN XIONG en su artículo “Red cell distribution width as a significant indicator of medication and prognosis in type 2 diabetic patients” es un estudio tipo descriptivo retrospectivo ; que tuvo como objetivo establecer una relación entre la gradación del RDW y las variables de terapia anti plaquetaria , hipertensión , creatinina , proteinuria , hemoglobina y calcio asociadas al riesgo de nefropatía diabética , se tomó una muestra de 809 pacientes con DMT2 a los que se les tomo el RDW y se dividió en cuartiles : Q1 ≤ 12.4 (n= 229) Q2 12.4 – 12.9 (n=202) Q3 $>12.9 - <13.5$ (n= 168) Q4 ≥ 13.5 (n=210) en los cuales se obtuvieron los siguientes resultados al cruzar las variables mencionadas con el cuartil Q4 : terapia anti plaquetaria (OR =2.065) hipertensión (OR=2.819) creatinina (OR=4.473) proteinuria (2.085) hubo una asociación positiva con estas variables , a diferencia de las variables hemoglobina (OR=0.021) y calcio sérico (OR=0.178) , concluye que el RDW es un indicador de alto riesgo y pobre pronostico en nefropatía diabética. (29)

HEBA SHERIF en su artículo “Red blood cell distribution width as a marker of inflamación in type 2 diabetes mellitus” del año 2013 estudio descriptivo caso control , tomo una población de 75 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 15 controles sanos , investigo la relación entre el RDW y las variables de proteína C reactiva y las complicaciones macrovasculares y microvasculares , encontrándose una elevación del RDW en pacientes con complicaciones macrovasculares (15.251 +/- 1.77) comparado con pacientes sin complicaciones

vasculares con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.04$) , se encontró un RDW elevado en complicaciones micro vasculares pero las cuales no fueron estadísticamente significativas ($p= 0.87$) , se en control una relación entre proteína c reactiva y complicaciones vasculares con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.02$) , concluyendo que niveles elevados de RWD se asocian a un aumento de complicaciones macrovasculares en diabetes mellitus tipo 2. (30)

KIYKIM en su artículo “ red blood cell distribution width level: a predictivemarker for Early detection and monitoring of diabetic nephropathy progresión” estudio caso control retrospectivo en el cual se tomaron muestras de 3 poblaciones con un total de 563 participantes : pacientes sanos grupo 1 ($n=157$) , paciente con DMT2 sin comorbilidades grupo 2 ($n=210$) y pacientes con DMT2 con nefropatía diabética grupo 3 ($n=95$) , el objetivo del estudio es determinar si el RDW es un marcador para la detección temprana y el monitoreo de la nefropatía diabética , comparando los valores de RDW entre sujetos sanos , pacientes diabéticos sin complicaciones tardías y pacientes diabéticos con nefropatía diabética , se encontró que el grupo 1 tenía menor RDW que los grupos 2 y 3 ($p <0.05$) y se encontró que los valores de RDW en el grupo 3 eran mayores que el grupo 2 , se concluye que los valor superior de RDW en el grupo 3 al ser superior al del grupo 2 podría usarse como marcador para monitoreo de nefropatía diabética.(31)

GANG LI en su artículo “association of the elevated red blood cell distribution width with the risk of developing diabetes mellitus” del año 2016 estudio tipo cohorte retrospectivo , con una población de 2688 individuos sanos a los cuales se les hizo seguimiento por 4 años para diagnóstico temprano de diabetes mellitus tomando el RDW como marcador de factor de riesgo a desarrollar diabetes en el futuro ;se tomó de muestra para RDW la cual se usó para dividir a la población en cuartiles acorde a la magnitud del RDW. Se encontró un riesgo relativo elevado en la población presente en los cuartiles II 1.9(CI 1.0-3.6 $p= 0.057$) , y III 1.6(CI 0.8-3.0 $P= 0.015$) IV 2.2(CI 1.2-4.0 $p= 0.015$) en comparación al cuartil I (CI 1.1-3.4 $P= 0.046$) para los 98 participantes que desarrollaron

diabetes mellitus tipo 2; concluyendo que un valor elevado de RDW se asocia a una incidencia aumentada de DMT2.(24)

AL-KINDI SADEER G. en su artículo “red cell distribution width is associated with all cause and cardiovascular mortality in patients with diabetes” del año 2017 estudio de tipo transversal descriptivo, se tomó una población de 3061 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a la cual se le dividió en cuartiles acorde al RDW: Q1 $\leq 12.4\%$ Q2 $12.5\%-12.9\%$ Q3 $13\%-13.7\%$ Q4 $>13.7\%$. Se hizo seguimiento por 6 años a esta población donde 628 habían fallecido y el 29% de estos por enfermedad cardiovascular, se cruzaron las variables de mortalidad general y mortalidad cardiovascular con los cuartiles de RDW encontrándose: una mortalidad general aumentada en el Q4 en comparación al Q1 (OR 3.44 $p < 0.001$) y una mortalidad cardiovascular aumentada en el Q4 en comparación al Q1 (OR 3.34 $P < 0.001$), con estos resultados se concluyó que el RDW es un marcador predictivo de mortalidad general y cardiovascular en pacientes diabéticos.(32)

KURTUL BENGI ECE en su artículo “the correlation between red cell distribution width and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus” del año 2016 estudio de tipo descriptivo retrospectivo con una muestra de 180 pacientes con DMT2 la cual se dividió en dos grupos: con retinopatía diabética ($n=149$) y sin retinopatía diabética ($n=31$) a quienes se les midió el RDW, se encontraron niveles mayores de RDW en pacientes con retinopatía diabética ($14.92\% \pm 1.71\%$ $p < 0.001$) en comparación a aquellos sin retinopatía diabética ($13.81\% \pm 1\%$ $p < 0.001$), en conclusión niveles elevados de RDW se encuentran significativamente elevados en pacientes diabéticos con retinopatía diabética.(6)

MALANDRINO N. en su artículo “Association between red blood cell distribution and macrovascular and microvascular complications in diabetes del año 2011 estudio tipo transversal descriptivo el cual busco una asociación entre RDW y complicaciones microvasculares y macrovasculares, con una muestra de 2497 pacientes de una población diabética adulta no gestante, en la cual se dividió en cuartiles usando rangos de RDW, como resultado los valores de RDW mas altos se asociaron con mayor frecuencia a complicaciones vasculares tanto micro

como macro, cuartil 4 (OR 2.06 , 95% CI 1.11, 3.83) , infarto de miocardio cuartil 4 (OR 2.45 95% CI 1.13, 5.28) falla cardiaca cuartil 4 (OR 4.40 95% CI 1.99 , 9.72) ACV cuartil 4 (OR 2.56 95% CI 1.21, 5.42) nefropatía cuartil 4 (OR 2.33 95% CI 1.42 , 3.82) en conclusión la variable RDW es directamente proporcional a las complicaciones vasculares tanto macrovasculares como microvasculares.(5)

VEERANNA VIKAS en su estudio “ comparative analysis of red blood cell distribution width and high sensitivity C-reactive protein for coronary heart disease mortality prediction in multi-ethnic population: findings from the 1999-2004 NHANES de año 2013 es un estudio de tipo cohorte transversal que tomo una muestra de 8513 de una población adulta >20 años sin presentar enfermedad cardiovascular al cual se le sigue por 5 años en busca de una asociación entre el RDW como un factor predictivo de mortalidad en enfermedad coronaria , los resultados dan un OR de 1.26 95% CI (1.12-1.42) para la relación RDW y mortalidad por enfermedad coronaria , dejando como conclusión al RDW como un biomarcador importante en la mortalidad de la enfermedad coronaria. (33)

SHUTA TSUBOI en su estudio “impact of red blood cell distribution width on long term mortality in diabetic patients after percutaneous coronary intervention” publicado el 2013 tipo de estudio de tipo observacional , Con una muestra de 530 pacientes de una población de pacientes diabéticos con angina estable quienes fueron sometido una intervención coronaria percutánea de manera electiva ,de los cuales se tomó muestra de RDW para dividirlos en 2 grupos: aquellos con RDW alto y aquellos con RDW bajo , a los cuales se les hizo seguimiento por 3 años y 9 meses , la finalidad del estudio fue determinar si el RDW es un biomarcador pronóstico de mortalidad , comparando la mortalidad en ambos grupos, como resultados se obtuvo una mortalidad total de 29 pacientes, 5.2% del total , con una mortalidad general mucho mayor en la población con RDW alto (OR 2.56 ; 95% CI, 1.12-6.62; P= 0.025) concluyendo una asociación estadísticamente significativa entre RDW y mortalidad general a largo plazo en pacientes diabéticos.(34)

SUBHASHREE A. R. en su artículo “Red blood cell distribution width and serum BNP level correlation in diabetic patients with cardiac failure: a cross – sectional study” estudio de tipo transversal con una muestra de 100 pacientes de una población 1: pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca demostrada por ecocardiograma y una muestra de 100 controles de la población 2: pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular sin insuficiencia cardíaca demostrable por ecocardiograma, a los cuales se les tomaron muestras de sangre para RDW y BNP , para buscar una correlación entre el RDW y BNP en los casos y determinar si los casos tienen mayores valores de RDW que los controles; como resultados se encontró una correlación estadísticamente significativa entre RDW y BNP ($p < 0.01$) en los pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca congestiva y una diferencia estadísticamente significativa entre los casos y controles en relación a los valores de RDW. En conclusión el RDW puede ser utilizado como tamizaje para identificar falla cardíaca en pacientes tanto diabéticos como no diabéticos y RDW tiene valores mayores en pacientes diabéticos con falla cardíaca que pacientes diabéticos sin falla cardíaca. (35)

OLUSOLA AKINOLA DADA en su artículo “ the relationship red blood cell distribution width and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus in Lagos, Nigeria del 2014 es un estudio caso control , el que tomó una muestra de 100 pacientes de la población caso de pacientes diabéticos y una muestra de 100 pacientes de la población control de pacientes no diabéticos a quienes se les tomó muestra de sangre para cuantificar el RDW y toma de presión arterial , la finalidad fue determinar si hay una correlación estadísticamente significativa entre RDW y diabetes mellitus , así como una correlación estadísticamente significativa RDW en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión , en conclusión no se encontró una correlación estadísticamente significativa entre RDW y DM2. (36)

DEMIR ASIHAN DILARA en su artículo “correlation between red blood cell distribution width and glycated hemoglobin in diabetic and non diabetic patients” publicado el 2016 es un estudio de tipo descriptivo observacional. se tomó una muestra de 82 pacientes de una población de pacientes diabéticos y una muestra de 32 pacientes de una población no diabética a los cuales se les controló RDW

y HbA1c , la finalidad del estudio fue buscar una correlación estadísticamente significativa entre los valores de RDW y diabetes mellitus y una correlación entre RDW y HbA1c en pacientes diabéticos , con resultados no se encontro una correlación estadísticamente significativa entre RDW y diabetes mellitus tipo 2 ($p=0.540$), ni se encontro una correlación estadísticamente significativa entre RDW y HbA1c en pacientes diabéticos ($p=0.801$) en conclusión no hay una correlación estadísticamente significativa entre RDW y DMT2 ni RDW y HbA1c en pacientes con DMT2. (37)

CHINMAY SURYAVANSHI en su artículo “Association of Increased levels of glycated hemoglobin with variations in red blood cell parameters in diabetes mellitus” publicado el 2015 estudio de tipo transversal , con una muestra de 204 pacientes de una población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 , a los cuales se les controlo los biomarcadores :HbA1c ,RDW, MCV , MCH , MCHC , FBG . la finalidad del estudio fue buscar una correlación entre los niveles de HbA1c con los parámetros eritrocitarios mencionados , como resultados se encontro una correlación inversa estadísticamente significativa entre HbA1c y RDW ($r= -0.235$ $p=0.001$) no hubo ningún tipo de correlación entre HbA1c y los demás parámetro eritrocitarios, en conclusión se encuentra una relación inversamente proporcional entre HbA1c y los valores de RDW.(11)

CHOWTA MUKTA N. en su artículo “análisis of hemogram profile of elderly diabetics in a tertiary care hospital ” publicado el 2017 es un estudio retrospectivo el cual toma una muestra de 127 pacientes de una población de pacientes diabéticos mayores de 60 años y una muestra de 122 pacientes de una población de pacientes diabéticos menores de 60 años en los cuales se controló el perfil eritrocitario: hemoglobina hematocrito MCV MCH MCHC RDW HbA1c el objetivo del estudio fue determinar diferencias entre las 2 poblaciones , como resultado se encontro una correlación estadísticamente significativa de hematocrito ($p =0.03$) y RDW ($P= 0.02$) como conclusión podemos determinar que el RDW se encuentra elevado con mayor frecuencia en pacientes diabéticos mayores de 60 años que en pacientes menores de 60 diabéticos. (38)

XU LIJUAN en su artículo “Baseline red blood cell distribution width predicts long-term glycemic remission in patients with type 2 diabetes” publicado el 2017 es un estudio que se tomó una muestra de 185 pacientes de una población de pacientes diabéticos, la cual se dividió en 2 subpoblaciones aquellos pacientes controlados, euglicémicos por 12 meses, y pacientes no controlados, quienes no tuvieron valores normoglicémicos por 12 meses, en ambas poblaciones se tomó muestra de RDW; en la población de pacientes euglicémicos se encontró una correlación estadísticamente significativa con RDW en valores bajos ($p = 0.017$) y en pacientes no euglicémicos se encontró una correlación estadísticamente significativa con valores RDW en valores elevados ($p = 0.05$) en conclusión el RDW en valores bajos se encuentra relacionado a una alta probabilidad de euglicemia por un periodo de 12 meses. (39)

2.2 MARCO TEÓRICO

DIABETES MELLITUS 2

DEFINICION:

Es una enfermedad crónica, metabólica que genera niveles elevados y mantenidos de glucosa en sangre generados por un defecto progresivo en la secreción de insulina asociado a una resistencia tisular a la insulina, lo que lleva a complicaciones inflamatorias crónicas macro y micro vasculares en los tejidos cardíaco, ocular, renal y nervioso. A diferencia de la diabetes tipo 1 donde existe una ausencia absoluta de insulina por la destrucción de los islotes pancreáticos de Langerhans. (8)

Antiguamente se le conocía con “diabetes no insulino dependiente” o “diabetes del adulto” ya que inicialmente 90-95% de sus pacientes eran adultos, los cuales durante su vida no requerían insulina para sobrevivir. La mayoría de los pacientes, sin embargo no todos, tienen sobrepeso u obesidad, el exceso de peso causa un grado de resistencia a la insulina, aquellos que no tienen estos problemas podrían tener un mayor porcentaje de grasa distribuida en la región abdominal. La cetoacidosis rara vez ocurre en esta enfermedad, y cuando lo hace generalmente se asocia a otra enfermedad como una infección. (9)

Esta enfermedad frecuentemente se encuentra no diagnosticada por muchos años porque la hiperglicemia se establece gradualmente y, en estadios tempranos no es lo suficientemente severa para que el paciente presente los síntomas clásicos de la diabetes: polidipsia, polifagia, poliuria. Sin embargo estos pacientes no diagnosticados ya están en riesgo de desarrollar complicaciones micro y macro vasculares. (9)

Mientras que los pacientes con diabetes tipo 2 pueden presentar niveles de insulina que pueden ser normales o elevados, se esperan niveles altos de glucosa sérica aun así teniendo las células beta de los islotes de Langerhans funcionando normalmente. Sin embargo la secreción de insulina es deficiente e insuficiente para compensar la resistencia a la insulina. (8)

El riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres, en pacientes con hipertensión o dislipidemia y en algunos grupos étnicos como los afroamericanos, los amerindios, los latinos y los asiáticos. Se asocia además con una fuerte predisposición genética más que la diabetes tipo 1, sin embargo estos factores genéticos aun no son comprendidos en su totalidad. (8)

EPIDEMIOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS

La OMS estima que a nivel mundial hubo un total de 422 millones de personas mayores de 18 años viviendo con diabetes el 2014. Con un incremento 108 millones en dicha población entre los años 1980 – 2014. Duplicándose al mismo tiempo la prevalencia de esta enfermedad: de 4.7% en 1980 a 8.5% el 2014. Siendo los principales contribuyentes el envejecimiento y el crecimiento de la población(1)

En los últimos 10 años se ha evidenciado un aumento en la prevalencia mucho mayor en países de 3er mundo que países de 1er mundo. (1)

En américa latina se llevó a cabo un estudio de prevalencia en el año 2014 a cargo de la federación internacional de diabetes, estimándose un total de 64 millones diabéticos con un 17% de diabéticos no diagnosticados ; para el 2035 se estima un aumento en el 55% de la prevalencia en latino américa.(1)

TAMIZAJE Y PRUEBAS PARA DIABETES TIPO 2 Y PREDIABETES EN ADULTOS ASINTOMÁTICOS

El tamizaje se realiza por medio de una entrevista preguntando sobre factores de riesgo o con herramientas de ayuda como el examen ADA. Tanto pre diabetes como diabetes tienen criterios diagnósticos comunes entre si y ambas son frecuentes e imponen bastante significancia clínica y en la salud pública. Existe un largo periodo pre sintomático antes del diagnóstico de diabetes tipo 2. La duración de la carga glicémica es un fuerte predictor de resultados adversos. (10)

Aproximadamente un cuarto de las personas diabéticas en estados unidos y casi la mitad de los asiáticos e hispanos americanos están no diagnosticados.

Los factores de riesgo son:

Edad: es un factor de riesgo mayor para diabetes en pacientes asintomáticos. La edad de tamizaje debe ser a los 45 años para todos los pacientes. Esta debe realizarse especialmente en pacientes con sobrepeso o obesos, o de cualquier edad con más factores de riesgo para la diabetes.(9)

IMC y etnicidad: en general un IMC \geq 25 es un factor de riesgo de diabetes. Sin embargo múltiples estudios randomizados realizados por la ADA y por la WHO revelan que el punto de corte del IMC debería bajar a \geq 23 kg/m² para aumentar la sensibilidad, sin embargo la especificidad disminuiría. Entre los grupos étnicos que más se beneficiarían con este nuevo criterio serían los asiáticos americanos e hispanos americanos. (9)

Medicación: ciertos medicamentos como los glucocorticoides, diuréticos tiazidicos y antipsicóticos atípicos aumentan el riesgo de diabetes y debe ser considerados para realizar el tamizaje.

Test diagnósticos para diabetes:

La diabetes puede ser diagnosticada basada en los niveles plasmáticos de glucosa sérica, así como glucosa en ayuna, la glucosa sérica después de dos horas de la ingesta con 75 gramos de glucosa (test de tolerancia oral a la glucosa) o la hemoglobina glicosilada. (HbA1c). La asociación americana de diabetes (ADA) estableció los siguientes criterios diagnósticos en su guía clínica del 2017. (10)

Criterios diagnósticos de diabetes según “Standars of Medical Care in Diabetes-2017” de la ADA(10)
Glucosa en ayunas >126 mg/dl (siendo ayunas al menos 8 horas de no ingerir calorías)
O
Test de tolerancia oral a la glucosa >200
O
Hemoglobina glicosilada >6.5%
O
En pacientes con síntomas de hiperglicemia o crisis hiperglicémica un valor de glucosa sérica al azar > o igual de 200 mg/dl

COMPLICACIONES MICROVASCULARES

Son tres complicaciones micro vasculares conocidas: retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética

Nefropatía diabética:

Enfermedad renal diabética típicamente se desarrolla después de 10 años de presentar diabetes tipo 2 o 5 años en la diabetes tipo 1. Una de las pruebas más sencillas de tamizaje es el del cociente albumina en orina/ creatinina en una muestra de orina simple al azar. El rango normal es de < 30 mg/g de creatinina. Un valor aumentado se considera > o igual de 30 mg/gr de creatinina. Este valor puede variar con el ejercicio dentro de las 24 horas, infección, fiebre, enfermedad cardiaca congestiva, hiperglicemia marcada menstruación e hipertensión marcada. Otro criterio diagnóstico es el índice de filtrado glomerular el cual se calcula de la creatinina sérica. Un índice de filtrado glomerular menor de 60 ml/min/1.73m2 se considera anormal. El diagnostico se realiza usando ambos criterios laboratoriales en ausencia de cualquier otro síntoma o signo de alguna enfermedad renal primaria. La presentación típica de nefropatía diabética se ad en el contexto de una diabetes de larga duración y retinopatía diabética. (10)

Neuropatía diabética

La neuropatía diabética es un grupo heterogéneo de desórdenes con diversas manifestaciones clínicas. Su reconocimiento y manejo apropiado es importante. Se considera un criterio de exclusión ya que puede presentarse neuropatías no diabéticas que pueden ser tratables. 50% de los pacientes con neuropatía diabética periférica pueden estar asintomáticos, si no se reconoce y no se implementan medidas en el cuidado del pie, los pacientes están en riesgo de lesiones en su pie insensible.(10)

No existe tratamiento específico para el daño nervioso aparte del control glicémico, el cual puede desacelerar su progresión pero no revertir la pérdida neuronal. Las estrategias terapéuticas se dirigen a aliviar el dolor de la neuropatía diabética periférica y los síntomas de la neuropatía autonómica. (11) Tenemos dos presentaciones clínicas de la neuropatía diabética: la neuropatía diabética periférica y la neuropatía diabética autonómica. Los pacientes con neuropatía diabética periférica de ser monitorizado anualmente, el síntoma más precoz envuelve las fibras más pequeñas y se manifiesta como dolor y disestesias (sensación incomoda de hormigueo doloroso, mientras progresa la enfermedad, compromete fibras nerviosas mas grandes lo cual produce adormecimiento y pérdida de la protección sensitiva; esto indica la presencia de poli neuropatía distal sensitivo-motora y es un factor de riesgo para el pie diabético ulcerado. Por otro lado la neuropatía diabética autonómica se manifiesta con incapacidad para reconocer la hipoglicemia, taquicardia al reposo, hipotensión ortostática, gastroparesia, constipación, diarrea, incontinencia fecal, disfunción eréctil, vejiga neurogenica y disfunción sudo motora. (10)

RETINOPATÍA DIABÉTICA

La retinopatía diabética es una complicación vascular altamente específica de la diabetes tanto tipo 1 como tipo 2, con una prevalencia fuertemente relacionada a la duración de la diabetes como los niveles de glucosa. (10)

Es una microangiopatía que afecta los capilares , arteriolas y vénulas de la retina , producto de la hiperglicemia crónica en pacientes con diabetes mellitus, que desencadena en el tejido retinal un ambiente pro inflamatorio, pro trombótico, pro angiogenico que desencadena alteraciones en la perfusión tisular, muerte neuronal progresiva, reparación subsecuente con tejido de granulación y presencia de neovasos. La clasificación vigente es aquella basada en la tabla de gradación de los hallazgos encontrados en pacientes con retinopatía diabética, propuesta en el artículo “Early treatment diabetic retinopathy study” en 1990, donde divide la retinopatía diabética en 2 grandes grupos no proliferativa y proliferativa. En la actualidad se está proponiendo cambiar de microangiopatía a una patología neurovascular, ya que estudios recientes han demostrado que los eventos nocivos a las neuronas retinales ocurren en paralelo al daño capilar. (12)

Epidemiología

Según la actualización de guía clínica de retinopatía diabética hecha por la PAAO, esta enfermedad es la 3era causa de ceguera en todo el mundo, y la 1era causa de ceguera en la población económicamente activa y en edad reproductiva en países en vías de desarrollo. (13)

Retinopatía diabética es causante del 1.9% de las limitaciones visuales entre moderadas a severas a nivel mundial y responsable del 2.6% de la ceguera a nivel mundial el 2010; varios estudios sugieren que la prevalencia de retinopatía en pacientes diabéticos es del 35%, mientras que la retinopatía proliferativa, aquella que compromete la visión , tiene una prevalencia del 7% (13), se estima que la prevalencia se duplicara para el 2030.

En un estudio llevado a cabo en 16 países de Latinoamérica con una muestra de 7715 pacientes diagnosticados con diabetes se realizó un despistaje de retinopatía diabética encontrándose un 40% de pacientes con retinopatía diabética de los cuales un 17% requería tratamiento, de esta población se encontró que un 35% de los pacientes nunca había acudido al oftalmólogo. (13)

Estudios sobre la prevalencia de la retinopatía diabética en el Perú arrojaron unos resultados de 57.6% en pacientes diabéticos llevado a cabo en los años de 1991-1994 por Betty Yañes, (14)

Tamizaje de retinopatía diabética:

Los efectos preventivos del tratamiento temprano y el hecho de que los pacientes con retinopatía diabética proliferativa o edema macular pueden ser asintomáticos proveen una fuerte evidencia de que se debe realizar un tamizaje oftalmológico inicial detallado por un oftalmólogo o un optometrista al momento del diagnóstico de la diabetes. Si no hay evidencia de retinopatía por uno o más exámenes oculares anuales y la glicemia está bien controlada, entonces se deben realizar exámenes cada bianuales puede ser más costo efectiva en vez de un examen anual en una población de este tipo. Esencialmente no se encontró riesgo de retinopatía diabética en un intervalo de 3 años después de un examen normal. (10)

Si se encuentra algún nivel de retinopatía diabética se debe realizar subsecuentemente un examen retinal con la pupila dilatada al menos anualmente por un oftalmólogo o un optometrista. Si la retinopatía está progresando o arriesgando la visión los controles deben ser más frecuentes de acuerdo a cada paciente. (10)

Si bien la fotografía retinal con posterior lectura por un especialista es una herramienta de tamizaje útil, no es un sustituto de un examen ocular completo. Sin embargo tiene gran potencial de tamizaje en lugares donde no se encuentran disponibles especialistas calificados, deben ser de alta calidad, de lo contrario debe realizarse un examen ocular en persona. (10)

Las mujeres con diabetes tipo 1 o tipo 2 preexistente que están planeando quedar embarazadas deben acudir a consulta con un oftalmólogo por el riesgo de desarrollar retinopatía diabética o empeorarla. El examen ocular debe realizarse antes del embarazo o en el primer trimestre. Y luego cada paciente debe ser monitorizada cada trimestre y por un año postparto, luego continuar los controles según el grado de retinopatía que tenga.(10)

Fisiopatología de la retinopatía diabética:

Hiperglicemia:

La hiperglicemia genera un exceso de glucosa en el compartimento intracelular, saturando la vía principal de la glucosa, la vía glicolítica, generando que la glucosa se desvíe a vías accesorias como:

- Vía de los polioles
- Vía de la hexosamina
- Activación de la PKC
- Productos avanzados de glicosilacion

Al mismo tiempo la saturación del ciclo de Krebs a nivel mitocondrial genera un aumento en la producción de radicales libres dependientes de oxígeno que activan a la enzima PARP, la cual inhibe de la vía glicolítica a nivel de la enzima gliceraldehido 3 fosfato deshidrogenasa, la cual al inhibirse genera un aumento de los productos pre-enzimáticos, generando un aumento en la cantidad de sustrato que va hacia las vías accesorias, este mecanismo es conocido como el mecanismo unificador del ciclo de Krebs , potencia la actividad de dichas vías accesorias (15)

Dichas vías accesorias son responsables de un aumento en la cantidad de radicales libres intracelulares, responsables de llevar a la célula a un estado de malfuncionamiento y posteriormente a la necrosis y/o apoptosis; a esto se suman los efectos de los productos de glicosilacion avanzada los cuales modifican la acción de enzimas y factores de transcripción generando su activación y/o inactivación modificando el accionar de la célula, al mismo tiempo que glicosilan dominios extracelulares de las proteínas transmembrana afectando la adhesión de las células a la membrana basal o matriz extracelular , generando cambios en el arreglo de su citoesqueleto, esfacelacion y posteriormente apoptosis. (15)

La retina:

Es el tejido con mayor actividad metabólica en el cuerpo, es el que está mas expuesto a cambios en la demanda y suministro de este. La retina interna posee un menor suministro sanguíneo comparado a la retina externa, la cual es suplida por la coroides vascular, la mayoría del consumo de energía en la retina se da en los fotorreceptores , en la adaptación a la oscuridad y en el ciclo de

neurotransmisores , lo que por medio de la unidad neurovascular permite una autorregulación en el flujo capilar.(16)

En la retinopatía diabética , la región más afectada por la hipo perfusión son las neuronas de la capa interna(17)

La unidad neurovascular:

Es el conjunto de células que se encargan de autorregular el flujo capilar para mantener un ambiente retinal optimo acorde a las necesidades y funciones llevadas a cabo por los diferentes tipos de células en dicho tejido. Estas células son las neuronas retinales, neuroglia, las células que conforman los capilares estos son los pericitos y las células endoteliales. (18)

En la diabetes mellitus la glicosilacion no enzimática afecta directa e indirectamente a dichas células llevando a una alteración en el funcionamiento de dichas células y a una alteración en la comunicación de las mismas, generando repercusiones en la autorregulación del flujo capilar , el ambiente retinal y a la migración de leucocitos .(18)

La barrera hematoretinal:

Es aquella estructura formada por el endotelio capilar, la membrana basal y los pericitos, que mediante la influencia de la unidad neurovascular permiten el paso de líquido y moléculas al intersticio retinal. (19)

en la diabetes mellitus hay una esfacelacion de los pericitos , engrosamiento y perdida de cargas de la membrana basal y una pérdida de las uniones estrechas entre células endoteliales, lo que genera una pérdida del estado hermético de dicha barrera. Llevando a un aumento de la permeabilidad capilar y otras complicaciones tales como aumento de su fragilidad que lleva a hemorragias y disminución de su consistencia que lleva a la formación de micro aneurismas. (19)

El ambiente retinal:

Se refiere a las moléculas circundantes y los receptores que presentan las células en su membrana en el tejido retinal esto es gases como O₂ CO₂, nutrientes como proteínas carbohidratos aminoácidos lípidos, moléculas pro inflamatorias / antiinflamatorias, moléculas proangiogenicas/ antiangiogenicas, moléculas protromboticas/antitromboticas, radicales libres/ antioxidantes.

En la retinopatía diabética se da un ambiente retinal hipoxico, proangiogenico, pro inflamatorio se secretan mediadores quimiotaxicos lo que genera la migración de leucocitos y monocitos, protrombotico y aumenta la expresión de moléculas de adhesión para estos en el endotelio capilar generando la leucostasis, un elevado grado de estrés oxidativo. El cual modifica aún más el ambiente retinal. (16)

Se ha encontrado que bajo circunstancias normales los vasos retinales se dilatan y durante un FiO₂ al 100% hay vasoconstricción , varios estudios han demostrado que estos eventos se ven alterados en la retinopatía diabética , esta unidad neurovascular (16)

Sobre el pericito:

presente en los capilares de todo el cuerpo, en la retina su relación con el endotelio es de 1:1 a diferencia de otros tejidos como el musculo esquelético con una relación 1:100, esta diferencia en la retina le permite a la barrera hemato-retinal ser hermética y así evitar un exceso de depósito de fluido en el intersticio retinal, tiene procesos celulares los cuales le permiten mediar comunicación intercelular pericito-pericito, pericito-endotelio, pericito-neuroglia, , posee capacidades contráctiles, da estabilidad al capilar y vénulas postcapilares disminuyendo su fragilidad; cuando el tejido retinal se encuentra en un ambiente normoxico, no inflamatorio se producen las siguientes moléculas: factor de crecimiento transformante beta , el factor de crecimiento derivado plaquetario beta los cuales regulan el crecimiento endotelial y angiogénesis y la angiopoyetina 1 la cual regula la permeabilidad capilar y la angiogénesis , en la diabetes mellitus el tejido retinal el ambiente retinal se torna hipoxico y pro inflamatorio (19) durante la diabetes mellitus los estados crónicos de hiperglicemia generan una esfacelacion de los pericitos en los capilares y vénulas post capilares , generando una disminución de la rigidez capilar llevando

a predisposición de formación de micro aneurismas , así mismo aumenta la fragilidad de dichos vasos llevándolos a mayor riesgo de hemorragia y por último la pérdida de la comunicación pericito – endotelio mediada por el factor de crecimiento transformante beta , lleva a una hiperproliferación endotelial en aquellas donde se perdieron los pericitos.(18) (20)

Sobre el endotelio:

Forma parte de la barrera hemato retinal , evita la fuga fluidos del capilar hacia el intersticio gracias a la presencia de uniones para celulares que restringen el paso de entre las células endoteliales, a su vez se encuentran en un estado antitrombotico y antihipertensivo , en la retinopatía diabética , estas células pierden sus uniones estrechas , lo que permite el pasaje de líquido plasmático , lípidos y proteínas al intersticio retinal , generando los exudados duros , el endotelio se torna procoagulante lo que lleva a la formación de trombos que generan hipoxia isquemia necrosis tisular , el endotelio se torna pro-hipertensivo por un aumento de la producción y liberación local de endotelina lo que desencadena vasoespasmo en las arteriolas pre capilares generando un ambiente de hipoxia –isquemia – necrosis en el tejido retinal con la esfacelacion del endotelio capilar exponiendo la membrana basal al a la sangre aumentando aún más el efecto procoagulante que genera mayor hipoxia – isquemia – necrosis tisular , generando un ciclo vicioso isquemia – trombosis. En estadios más avanzados en retinopatía diabética ocurre una proliferación de neovasos en la retina desencadenada por el estímulo de factores pro angiogenico tales como el factor de crecimiento vasculo-endotelial y la angiopoyetina -2 que inducen la génesis de vasos anómalos en característica y localización , los cuales pueden llegar a comprometer el ángulo iridio corneal ,obstruyendo el filtrado del humor acuoso lo que genera un glaucoma neo vascular y proliferando en vítreo predisponiendo a hemorragia vítrea como complicaciones de una retinopatía diabética avanzada (3)

Sobre el tejido nervioso:

Sobre las neuronas retinales:

La hipoxia y la privación de sustrato al inicio genera una reducción en la actividad eléctrica y bio sintética para proteínas y lípidos lo que permite que la retina pueda permanecer compensada, esto es no evidencia clínica, durante los primeros 5-10 años de iniciada la retinopatía diabética, que finalmente en pasados los 5-10 años no se puede compensar las necesidades metabólicas de dichas neuronas lo cual, va llevando a la neurona a la autofagia y posteriormente a la apoptosis en caso de ser un evento de presentación insidiosa. (18)

La diabetes genera un aumento en las señales glutamatergicas y dopaminergicas que inducen excitotoxicidad lo cual lleva a la autofagia y apoptosis.(18)

Sobre las células de la glía:

Durante la retinopatía diabética estas células se tornan pro inflamatorias mediante la liberación de mediadores quimiotaxicos que predispone a la leucostasis , pro angiogenica mediante la producción de VEGF que estimula a la producción de neovasos , pro excitotoxica para las neuronas retinales mediante un aumento de la cantidad de glutamato en el ambiente retinal.(19)

Hallazgos de acuerdo a la severidad:

Retinopatía diabética no proliferativa:

Se divide en leve moderada y severa acorde a la severidad de los hallazgos encontrados en el examen de retina. (2)

Leve: solo micro aneurismas

Los estadios moderado y severo se asocian a un aumento de en la densidad de las lesiones previas y a la aparición de signos asociados a fuga de líquido capilar tales como edema retinal , exudados duros y la presencia de signos que reflejan oclusión capilar asociado a isquemia como los exudados algodonosos.(2)

Moderada: micro aneurismas , punteado retinal , punteado hemorrágico , exudados duros , exudados blandos (2)

Severa: hemorragias intraretinales 20 o más en cada uno de los 4 cuadrantes retinales , arrosariado venoso en 2 cuadrantes o anomalidades intraretinales microvasculares (1 cuadrante) (2)

Retinopatía diabética proliferativa:

La presencia de neovasos y neurodegeneración que lleva a gliosis que es tejido cicatricial en la retina, la cual desencadena la pérdida de visión y otras complicaciones oculares.

La cual se clasifica basada en la localización de los neovasos en 2 grupos aquella con solo neovasos en el disco óptico y aquella con la presencia de neovasos en cualquier otro lugar(2)

Tratamiento de retinopatía diabética:

Se recomienda optimizar el control glicémico para reducir o desacelerar la progresión de retinopatía diabética. Así mismo se recomienda optimizar la presión arterial y los lípidos séricos.

Se debe referir a un oftalmólogo especialista en el manejo de retinopatía diabética prontamente en el caso de encontrar cualquier tipo de edema macular, retinopatía diabética no proliferativa o cualquier retinopatía diabética proliferativa.

La terapia de fotocoagulación es indicada para reducir el riesgo de pérdida de visión en pacientes con alto riesgo de retinopatía diabética proliferativa.

Inyecciones intravítreas de factor de crecimiento endotelial anti vascular son indicadas para edema macular central, que ocurre dentro del centro foveal y puede arriesgar la visión de lectura.

La presencia de retinopatía no es una contraindicación a la terapia con aspirina para cardioprotección ya que la aspirina no aumenta el riesgo de hemorragia retinal. (3)

DEFINICION:

Los glóbulos rojos son las células más comunes de las células sanguíneas, tiene como función principal entregar oxígeno a través del sistema circulatorio, desde los pulmones a los tejidos periféricos. (7)

En los mamíferos los eritrocitos carecen de núcleo y se forman típicamente como discos bicóncavos, aplanados y deprimidos en el centro con una sección transversal en forma de pesa. En el humano, los eritrocitos tiene un diámetro de 6-8, y un espesor de 2mm; su volumen general va de 80-100 FL, con una superficie global de 136 mm², aproximadamente, además su volumen corpuscular medio (VCM) va de 83 a 97 fL. (4)

Sin embargo existen situación particulares donde los volúmenes de los eritrocitos pueden variar. La plasticidad intrínseca de la membrana plasmática y de su contenido de moléculas intracelulares, principalmente hemoglobina, permite por si misma una notable contracción y expansión de tamaño y volumen, llegando un eritrocito a aumentar su volumen hasta 150 FL adquiriendo una forma esférica (llamada macrocitosis) y disminuirlo hasta 60 FL o menos (llamado microcitosis), sin que esto ocasione alguna pérdida significativa de la continuidad de la membrana o lesión celular. (4)

Un parámetro que nos permite identificar las heterogeneidad en los volúmenes eritrocitarios (también llamada anisocitosis) se denomina: amplitud de la distribución eritrocitaria, también conocida como ancho de distribución de eritrocitos o RDW por sus siglas en inglés: Red blood cell Distribution Width o simplemente Índice de anisocitosis. Se encuentra en todo hemograma estandarizado y se cuantifica por medio de una formula simple: se obtiene el cociente de la desviación estándar de los glóbulos rojos entre el volumen corpuscular medio de los eritrocitos multiplicándose finalmente por 100 y expresándose como porcentaje.(4)

Los valores normales van de 10.6% a 14.7%. resultados inferiores no tiene mayor significancia clínica, sin embargo resultados superiores a lo normal, es decir anisocitosis ya tiene validez clínica.(21) En este caso se considera que

tanto el déficit de eritrocitos como su destrucción pueden originar el aumento en su valor. (21)

RDW E INFLAMACIÓN CRÓNICA

Numerosos estudios en la actualidad han encontrado una asociación entre valores elevados del RDW y enfermedades que generen inflamación crónica , tales como pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva , infarto de miocardio , accidente cerebro vascular y complicaciones asociadas a la diabetes mellitus. Tonelli et al en su estudio “relación entre el RDW y la frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria” llevado a cabo e 2008 encontró una relación estadísticamente significativa entre RDW y mortalidad general ($p < 0.001$) sugiriendo asociar el RDW con otras patologías que generen inflamación crónica (22)

Lippi et al en su estudio “relación entre RDW y biomarcadores inflamatorios en ”llevado a cabo el 2009 encontró una relación estadísticamente significativa entre el RDW , proteína c reactiva y la velocidad de sedimentación eritrocitaria ($p < 0.001$) en una muestra de 3845 pacientes con enfermedades inflamatorias , concluyendo que el RDW también debe de ser considerado biomarcador de inflamación crónica. (23)

RDW asociado a diabetes mellitus y sus complicaciones vasculares en diabetes mellitus

En los últimos años han sido varios los estudios que han buscado asociar el RDW a la diabetes mellitus , encontrándose una asociación entre un rdw bajo y la incidencia de diabetes mellitus(24) ; sin embargo cuando se realizaron estudios para asociar el RDW a complicaciones vasculares dadas por la diabetes mellitus se encontró una asociación entre valores elevados de RDW y complicaciones micro y macro vasculares (5)

RDW Y RETINOPATÍA DIABÉTICA

Son pocos los estudios que han buscado asociar al RDW como un marcador confiable de inflamación y estrés oxidativo en enfermedades oculares , entre estos Bengi Ece Kurtul et al llevo a cabo un estudio con 180 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de los cuales 149 no tenían retinopatía diabética y 39 tenían retinopatía diabética donde se les tomaron exámenes para RDW , en los resultados se encontró un RDW de 14.92 +/- 1.71% en pacientes con retinopatía diabética y un RDW de 13.81 +/- 1-00% en pacientes sin retinopatía diabética con un $p < 0.001$. Concluyendo que el RDW es un indicador de incremento en la actividad inflamatoria y como un biomarcador pronostico en la retinopatía diabética. (6)

Malandrino quien en un estudio busco una asociación entre cuartiles de RDW y complicaciones macrovasculares y microvasculares , encontrando una asociación entre mayores valores de RDW y complicaciones macro y micro vasculares , siendo la retinopatía diabética la única que no presento una asociación con los valores elevados del RDW , el cual conto con una muestra de 1832 pacientes diabéticos con retinopatía diabética , al final plante la posibilidad de que su ausencia de correlación se deba a un estado inflamatorio local y no sistémico el que se genera en la retinopatía diabética , motivo por el cual fue la única complicación que no se relacionó a elevados valores de RDW. (5)

CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 HIPÓTESIS GENERAL

- Alternativa:
 - Existe relación entre la amplitud de distribución eritrocitaria y la retinopatía diabética proliferativa
- Nula:
 - No hay relación entre la amplitud de distribución eritrocitaria y retinopatía diabética proliferativa

3.2 VARIABLES DE ESTUDIO:

- Independiente:
 - Amplitud de distribución eritrocitaria
- Dependiente:
 - Retinopatía diabética proliferativa.
- Interveniente
 - Edad
 - Sexo
 - Hipertensión arterial
 - Índice de masa corporal
 - Nefropatía diabética
 - Hemoglobina
 - Hemoglobina glicosilada
 - Fumador
 - Insuficiencia cardíaca
 - RDW en cuartiles

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 DISEÑO Y TIPO DE INVESTIGACIÓN

Estudio de tipo observacional, transversal, retrospectivo, analítico de tipo casos y controles de enfoque cuantitativo; realizado en pacientes diabéticos con diagnóstico confirmado de retinopatía diabética de Enero a Julio del 2017.

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

El universo de estudio corresponden todos los pacientes atendidos por el servicio de oftalmología del HNERM con el diagnóstico de retinopatía diabética hecho por un oftalmólogo de la institución de la cual se calculara una muestra que se dividirá en casos: los pacientes con retinopatía diabética proliferativa y los controles los pacientes con retinopatía diabética no proliferativa.

Se calculó la muestra utilizando el programa Epidat el cual con un OR esperado de 2.1, una proporción de casos expuestos de 50% siendo esta la probabilidad mas alta, ya que hasta la actualidad no hay estudios previos sobre el tema. y una proporción de controles expuestos de 32%, con una proporción casos controles de 1:1 y una potencia de 80%; se obtuvo el siguiente tamaño de muestra: para casos 117, para controles 117. Siendo la unidad de estudio aquellos que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIO DE INCLUSIÓN:

Para los casos:

- Criterio de inclusión:

- Pacientes diabéticos con retinopatía diabética proliferativa que tengan exámenes de laboratorio actualizados de los últimos 3 meses.
- Pacientes diabéticos con retinopatía diabética proliferativa que tengan seguimiento de su enfermedad continuo por los últimos 12 meses

- Criterio de exclusión:
 - Pacientes con retinopatía diabética nuevos ingresados en los últimos 12 meses
 - Pacientes diabéticos con otras complicaciones macrovasculares asociadas a la diabetes mellitus.
 - Pacientes diabéticos con otras complicaciones microvasculares diferentes a retinopatía diabética.
 - Pacientes diabéticos con colagenopatias, anemias o neoplasias.

Para los controles:

- Criterio de inclusión:
 - Pacientes diabéticos con retinopatía diabética no proliferativa que tengan exámenes de laboratorio actualizados de los últimos 3 meses.
 - Pacientes diabéticos con retinopatía diabética no proliferativa que tengan seguimiento de su enfermedad continuo por los últimos 12 meses
- Criterio de exclusión:
 - Pacientes diabéticos sin retinopatía diabética nuevos ingresados en los últimos 12 meses
 - Pacientes con retinopatía diabética nuevos ingresados en los últimos 12 meses
 - Pacientes diabéticos con otras complicaciones macrovasculares asociadas a la diabetes mellitus.
 - Pacientes diabéticos con otras complicaciones microvasculares diferentes a retinopatía diabética.
 - Pacientes diabéticos con colagenopatias, anemias o neoplasias.

4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Inicialmente se acudirá al servicio de estadísticas del servicio de oftalmología del HNERM donde ubicaran las historias clínicas de los casos y controles guiándonos de los diagnósticos registrados en su base de datos. Se revisaran las historias clínicas seleccionadas y se filtraran aquellas que no cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, previa autorización de la oficina de investigación y docencia.

Se utilizara una ficha de recolección de datos individual para cada sujeto.

4.5 TÉCNICA Y PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se realizara un análisis estadístico univariado de tipo descriptivo que incluirá la presentación de medias y desviación estándar para las variables numéricas, y para las variables cualitativas, las frecuencias y porcentajes. Así mismo se usaran medidas de tendencia central y dispersión según el tipo de variable y su distribución. Para el análisis bivariado se utilizara como herramienta el Chi 2 para nuestras variables dependiente e independiente ambas cualitativas y la T de Student para nuestra variable independiente numérica. Se considerara un resultado estadísticamente significativo todo valor con $p < 0.05$. Se dividirá la amplitud de distribución eritrocitaria en cuartiles, dividiendo los casos y los controles acorde al porcentaje de amplitud de distribución eritrocitaria obtenida de cada uno de ellos, en grupos con rangos de: Q1 <11% Q2 11.1-12.5% Q3 12.6-14% Q4 >14%. Utilizamos el paquete estadístico STATA.

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 1: Características clínico demográfico laboratoriales de los pacientes con y sin retinopatía diabética proliferativa

Variable	Retinopatía diabética proliferativa	
	Sí n (%)	No n (%)
Edad		
0-59	19 (13.4)	36 (26.5)
60 a más	123 (86.6)	100 (73.5)
Sexo		
Masculino	77 (54)	70 (51)
Femenino	65 (46)	66 (49)
IMC		
<25	53 (37.32)	64 (47.06)
>_ 25	89 (62.68)	72 (52.94)
HTA		
Si	125 (88.03)	107(78.68)
No	17 (11.97)	29 (21.32)
NfD		
Si	54 (38.03)	30 (22.06)
No	88 (61.97)	106 (77.94)
ICC		
Si	55(38.73)	31(22.79)
No	87(61.27)	105 (77.21)
HB		
>11	100 (70.42)	112 (82.35)
<11	42(29.58)	24 (17.65)
Fuma		
Si	87 (61.27)	53(38.97)
no	55(38.73)	83(61.03)
HbA1c		
>6.5	116(81.69)	69(50.74)
<_ 6.5	26(18.31)	67(49.26)
RDWn		
RDW	13,55% ±1,14%	12,7% ± 0,62%

Abreviaturas: IMC: Índice de masa corporal, HTA: Hipertensión, NfD: Nefropatía diabética, ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva, HB: hemoglobina, HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

Fuente: INICIB/HNERM

5.1 RESULTADOS

ANALISIS UNIVARIADO:

De 278 pacientes, 142 (51%) pacientes tenían RDP y 136 (49%) pacientes tenían RDNP en los hallazgos clínico demográfico laboratoriales que se ilustran en la tabla 1 podemos evidenciar que el porcentaje de adultos mayores es mayor dentro de los casos siendo un 86.6% en comparación de un 73.5% de los controles , el porcentaje de complicaciones sistémicas tomadas en este estudio las cuales son hipertensión arterial, nefropatía diabética, insuficiencia cardiaca fue mayor en los casos que en los controles , el habito nocivo de fumar fue mayor en los casos que los controles siendo de un 61.27% y 38.97% respectivamente ; con respecto a los niveles de hemoglobina se encontro un porcentaje mayor de casos con valores <11gr/dl . En relación a la HbA1c los valores superiores a 6.5% fueron superiores porcentualmente en los casos en relación al control siendo 81.69% y 50.74% respectivamente; finalmente respecto a nuestra variable independiente, el RDW tuvo una media y desviación estándar mayor en los casos 13,55% ±1,14% con relación a los controles 12,7% ± 0.62%.

Tabla 2: análisis bivariado en relación a retinopatía diabética proliferativa

	Prueba	p	Interpretación	OR	p	IC	Interpret.
RDW	t student	<0.05	Significativo	1.35	0.02	1.20-1.53	significativo
Adulto mayor	chi2	0.006	Significativo	1.59	0.017	1.08-2.34	significativo
Si / no							
Sexo	chi2	0.646	no significativo	0.94	0.646	0.75-1.19	no significativo
M / F							
IMC	chi2	0.1	no significativo	1.22	0.108	0.95-1.55	no significativo
>25 / <25							
HTA	chi2	0.036	Significativo	1.45	0.062	0.98-2.16	no significativo
SI / NO							
NFD	chi2	0.004	Significativo	1.41	0.002	1.13-1.76	significativo
SI / NO							
ICC	chi2	0.004	Significativo	1.41	0.02	1.13-1.76	significativo
SI / NO							
HB >11gr/dl / <11GR/DL	chi2	0.019	Significativo	0.74	0.011	0.588-0.934	significativo
Fumador	chi2	<0.05	Significativo	1.56	0.01	1.22-1.99	significativo
SI / NO							
HbA1c >6.5% / <6.5%	ch2	<0.05	Significativo	2.24	0.003	1.59-3.16	significativo

Análisis bivariado

En la tabla 2 , se estudió primero la asociación de las variables con la RDP utilizando pruebas como la t de student y chi2 para determinar el valor p , donde luego se calculó el odds ratio ,valor p e intervalo de confianza para determinar si hay o no una asociación estadísticamente significativa. Con respecto a nuestra variable independiente el RDW, se encontro una relación estadísticamente significativa con la RDP (OR 1.35 p 0.02 IC 1.20-1.53). Con respecto a las demás variables intervinientes, encontramos una relación estadísticamente significativa entre retinopatía diabética proliferativa y adulto mayor (OR 1.59 p 0.017 IC 1.08-2.34), nefropatía diabética (OR 1.41 p 0.002 IC 1.13-1.76). ICC (OR 1.41 p 0.02 IC 1.13-1.76), Hb >11gr/dl Como factor protector (OR 0.74 p 0.011 IC 1.22-1.99). HbA1c >6.5% (OR 2.24 p 0.011 IC 1.59-3.16), fumadores (OR 1.56 p 0.01 IC 1.59-3.16).

Tabla 3: Odds Ratio en relación a RDW e cuartiles comparado con retinopatía diabética proliferativa.

Variabl e	Prueb a	p	Interpretació n	O R	p	IC	Interpretació n
RDW: 0-12.4	Chi2	<0.0 5	Significativo	0.5	0.00 2	0.32 - 0.77	Significativo
RDW: 12.5- 12.9	Chi2	0.00 1	Significativo	0.6	0.00 2	0.42 - 0.83	Significativo
RDW: 13-13.9	Chi2	0.57 8	No significativo	1.1	0.57 2	0.83 - 1.37	No significativo
RDW: 14 mas	a Chi2	<0.0 5	significativo	2.2	0.00 2	1.80 - 2.62	Significativo

Abreviaturas: RDW: red blood cell distribution width (amplitud de distribución eritrocitaria). Fuente: INICIB/HNERM

1er cuartil	Retinopatía Diabética proliferativa		
	Sí	No	
0-12,4	Sí	16	40
	No	126	96

2do cuartil	Retinopatía Diabética proliferativa		
	Sí	No	
RDW: 13.0 - 13.4	Sí	26	50
	No	116	86

3er cuartil	Retinopatía Diabética proliferativa		
	Sí	No	
RDW: 13.0 - 13.4	Sí	44	38
	No	98	98

4to cuartil	Retinopatía Diabética proliferativa		
	Si	No	
RDW: 13.5 - 24.1	Si	56	8
	No	86	128

En la tabla 3 se dividió la amplitud de distribución eritrocitaria en cuartiles , a los cuales se les sometió a la prueba de chi2 para determinar el valor p , donde luego se calculó el odds ratio ,valor p e intervalo de confianza para determinar si hay o no una asociación estadísticamente significativa. Se encontro una relación estadiscamente significativa de carácter protector entre RDP y la RDW en el primer cuartil (OR 0.5 p 0.002 IC 0.32-0.77) y segundo cuartil (OR 0.6 p 0.002 IC 0.83-1.37) ; para el tercer cuartil de RDW no se encontro una asociación estadísticamente significativa para la RDP (OR 1.1 p 0.572 IC 0.83-1.37) , a diferencia del cuarto cuartil de RDW donde sí se encontro una asociación estadísticamente significativa para la RDP (OR 2.2 p >0.05 IC 1.80-2.62)

Tabla 4: Análisis multivariado en relación a retinopatía diabética proliferativa.

	OR	p	ICC	Interpretación
Edad	1.38	0.207	0.84-2.26	No significativo
NfD	0.94	0.748	0.64-1.38	No significativo
ICC	0.95	0.807	0.64-1.40	No significativo
HB	1.02	0.93	0.7-1.49	No significativo
RDW	1.3	0.001	1.12-1.51	Significativo
Fumador	1.28	0.18	0.89-1.83	No significativo
HbA1c	1.77	0.015	1.12-2.77	Significativo

Abreviaturas: NfD: Nefropatía diabética, ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva, HB: hemoglobina, RDW: amplitud de distribución eritrocitaria, HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

Fuente: INICIB/HNERM

En la tabla 4 se realizó un análisis multivariado obteniendo un OR ajustado con una asociación estadísticamente significativa de retinopatía diabética proliferativa para las variables de amplitud de distribución eritrocitaria (OR 1.3 p 0.001 IC 1.12-1.51) y HbA1c (OR 1.77 p IC 1.12-2.77).

5.2 DISCUSIÓN

La retinopatía diabética es la complicación microvascular más frecuente de la diabetes mellitus, es la tercera causa de ceguera a nivel mundial y la primera causa de ceguera en la población económicamente activa(12). Su patogenia es generada por los niveles tóxicos que llega a alcanzar la glucosa en la sangre del capilar retinal, tanto de manera intermitente como mantenida, la cual afecta de manera deletérea a la unidad vasculo retinal, esto es: el endotelio, pericito, células de la glía y neuronas retinales; Las cuales sufren modificaciones en su función desencadenando la génesis de un ambiente retinal a favor de : la inflamación, la modificación de membrana basal y matriz extracelular, el aumento de la permeabilidad capilar , la formación de radicales libres, trombosis, necrosis y/o apoptosis de las células que componen la unidad vasculo retinal, quimiotaxis de polimorfos nucleares , hipoxia; lo que tendrá un punto de quiebre cuando este microambiente comience a generar valores elevador de moléculas proangiogenicas y quimio tácticas para fibroblastos. Esto induce el depósito de tejido de granulación y formación de neovasos, dando paso al estadio avanzado de la retinopatía diabética, el estado proliferativo. (15)

El aumento en la amplitud de distribución eritrocitaria se ha asociado a enfermedades cuya fisiopatología incluye la génesis de mediadores inflamatorios de manera mantenida, múltiples investigadores han buscado la asociación entre este biomarcador y las complicaciones crónicas de la diabetes, encontrando asociaciones estadísticamente significativas entre la nefropatía diabética y cardiopatía asociada a la diabetes, más en relación a la complicación de la retinopatía diabética. Hasta la actualidad solo se han realizado estudios tipo caso control que buscaron una asociación entre retinopatía diabética y la amplitud de distribución eritrocitaria, estudios como los de Magri et al el 2013 reportaron que no había una asociación estadísticamente significativa al cruzar dichas variables , al igual que Malandrino et al quien dividió en cuartiles la variable de la amplitud de distribución eritrocitaria no encontrando asociación en 3er cuartil (OR 1.09 IC 0.61-1.97) ni en el 4to cuartil (OR 1.06 IC 0.37-3.03) , a diferencia de Kurtul et al quien en el 2016 encontro una asociación estadísticamente significativa para la variables de retinopatía diabética y amplitud de distribución eritrocitaria ($p = 0.036$ OR 1.69 IC 1.036-2.763). En ninguno de estos estudios se buscó una

asociación entre el estadio avanzado o proliferativo de la retinopatía diabética y la amplitud de distribución eritrocitaria.

Nuestro estudio es el primero en investigar la asociación entre la retinopatía diabética proliferativa y la amplitud de distribución eritrocitaria.

En primer lugar quisimos demostrar nuestra hipótesis general, en la cual encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la retinopatía diabética proliferativa y la amplitud de distribución eritrocitaria (OR 1.35 $p < 0.05$ IC 1.20-1.53)

En segundo lugar, demostramos una asociación estadísticamente significativa entre retinopatía diabética proliferativa y el 4to cuartil de RDW ($>13.5\%$) (OR 2.2 $p > 0.05$ IC 1.80-2.62).

Al evaluar dichos valores se propone que la mayor producción de radicales libres, citoquinas inflamatorias y la formación de neo vasos sanguíneos anómalos sean los factores implicados en la elevación de dicho valor en la retinopatía diabética proliferativa en relación a la retinopatía diabética no proliferativa.

Limitaciones del estudio: se llevó a cabo en un solo hospital. No pudimos investigar otros marcadores inflamatorios tales como proteína C reactiva, ni fibrinógeno, ni velocidad de sedimentación lo que hubiera apoyado el valor predictivo de la amplitud de distribución eritrocitaria.

CAPITULO VI : CONCLUSIONES

Este es el primer estudio en buscar y encontrar una relacion estadísticamente significativa entre la retinopatía diabetica proliferativa y la amplitud de distribución eritrocitaria.

La retinopatía diabetica proliferativa se relaciona a niveles elevados de la amplitud de distribución eritrocitaria tanto por análisis bivariado como por análisis multivariado.

Hay una relación estadísticamente significativa entre la retinopatía diabetica proliferativa y el 4to cuartil de la amplitud de distribución eritrocitaria (13.5% a mas).

Con esto podemos concluir que la amplitud de distribución eritrocitaria es un buen biomarcador predictivo para la retinopatía diabetica proliferativa y deberían de ser tomados en cuenta cuando se evalúen pacientes con retinopatía diabetica no proliferativa junto con la HbA1c.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global report on diabetes. WHO Libr Cat Publ Data. 2016;1(1).
2. American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy. Diabetic Retinopathy PPP. 2014;1.
3. Tien Y, Wong ET al. Diabetic retinopathy. Nat Rev. 2016;2(1).
4. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJV, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. J Am Coll Cardiol. 3 de julio de 2007;50(1):40-7.
5. Malandrino N, Wu WC, Taveira TH, Whitlatch HB, Smith RJ. Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. Diabetologia. enero de 2012;55(1):226-35.
6. Kurtul BE, Inal B, Altıaylık ÖZer P, Kabataş EU. The Correlation Between Red Cell Distribution Width and Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Turk Klin J Ophthalmol. 2017;26(1):19-24.
7. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. J Emerg Med. 1991;9 Suppl 1:71-4.
8. Liu D-S, Jin Y, Ma S-G, Bai F, Xu W. The ratio of red cell distribution width to mean corpuscular volume in patients with diabetic ketoacidosis. Clin Lab. 2013;59(9-10):1099-104.
9. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. Arch Pathol Lab Med. abril de 2009;133(4):628-32.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes -2017. J Clin Appl Res Educ. enero de 2017;40(1).
11. Chimmay S, SD M, Bekur R. Association of increased levels of Glycated hemoglobin with variations in Red blood cell parameters in Diabetes mellitus. International J Adv Res. 2015;3(6):31-7.
12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. Ophthalmology. mayo de 1991;98(5 Suppl):741-56.

13. Verdaguer Terrafella Juan, Martínez Castro Francisco. actualización de la guía clínica de retinopatía diabética 2016. PAAO; 2016.
14. Bety Yañez, Juan Pablo Muerillo, Arbañil Hugo. RETINOPATÍA DIABÉTICA: PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS. Rev Medica Carrionica. 3(1):3.
15. National Eye institute. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [citado 12 de enero de 2018]; Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000151>
16. al HL et. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 14 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23205608>
17. Franceso S, Dell'omo Roberto, Romano Mario. Diabetes Retinopathy: vascular and inflammatory disease. J Diabetes Res. julio de 2015;2(1).
18. Beltramo E, Porta M. Pericyte loss in diabetic retinopathy: mechanisms and consequences. Curr Med Chem. 2013;20(26):3218-25.
19. Toda N, Nakanishi-Toda M. Nitric oxide: ocular blood flow, glaucoma, and diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res. mayo de 2007;26(3):205-38.
20. Gupta N, Mansoor S, Sharma A, Sapkal A, Sheth J, Falatoonzadeh P, et al. Diabetic Retinopathy and VEGF. Open Ophthalmol J. 1 de febrero de 2013;7:4-10.
21. Franco RS. The measurement and importance of red cell survival. Am J Hematol. febrero de 2009;84(2):109-14.
22. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M, et al. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. Circulation. 15 de enero de 2008;117(2):163-8.
23. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. Arch Pathol Lab Med. abril de 2009;133(4):628-32.
24. Gang L, Lifang W. Association of the Elevated Red Blood Cell Distribution Width with the Risk of Developing Diabetes Mellitus. Intern Med Tokyo Jpn. 2016;55(15):1959-65.
25. Magri CJ, Fava S. Red blood cell distribution width and diabetes-associated complications. Diabetes Metab Syndr. marzo de 2014;8(1):13-7.
26. Engström G, Persson J. Red cell distribution width, haemoglobin A1c and incidence of diabetes mellitus -. J Intern Med. 2014;(276):174-83.

27. Nada AM. Red cell distribution width in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2015;8:525-33.
28. Lippi G, Targher G, Salvagno GL, Guidi GC. Increased red blood cell distribution width (RDW) is associated with higher glycosylated hemoglobin (HbA1c) in the elderly. *Clin Lab.* 2014;60(12):2095-8.
29. Xiong XX et. Red cell distribution width as a significant indicator of medication and prognosis in type 2 diabetic patients. - PubMed - NCBI. [citado 10 de enero de 2018]; Disponible en: <file:///C:/Users/Clau/AppData/Roaming/Mozilla/Firefox/Profiles/3bucgws1.default/zotero/storage/KCTJVQT9/28578411.html>
30. Sherif H. Red Cell Distribution Width as a Marker of Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus. *Life Sci J.* 2013;10(4):32-9.
31. A. Kiykim, K. Turgutalp, S. Bardak, T. Özcan, D. Derici. Red Blood Cell Distribution Width Level: A Predictive Marker for Early Detection and Monitoring of Diabetic Nephropathy Progression. *Eur J Inflamm.* 1 de enero de 2014;12(1):109-16.
32. Sadeer G. Al-Kindi, Refaat Marwan. Red Cell Distribution Width Is Associated with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients with Diabetes. *BioMed Res Int.* 2017;2017:7.
33. Veeranna V, Zalawadiya SK, Panaich S, Patel KV, Afonso L. Comparative analysis of red cell distribution width and high sensitivity C-reactive protein for coronary heart disease mortality prediction in multi-ethnic population: findings from the 1999-2004 NHANES. *Int J Cardiol.* 15 de octubre de 2013;168(6):5156-61.
34. Tsuboi S, Miyauchi K, Kasai T, Ogita M, Dohi T, Miyazaki T, et al. Impact of red blood cell distribution width on long-term mortality in diabetic patients after percutaneous coronary intervention. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2013;77(2):456-61.
35. A R S. Red Cell Distribution Width and Serum BNP Level Correlation in Diabetic Patients with Cardiac Failure: A Cross - Sectional Study. *J Clin Diagn Res JCDR.* junio de 2014;8(6):FC01-03.
36. Dada OA, Uche E, Akinbami A, Odesanya M, John-Olabode S, Adediran A, et al. The relationship between red blood cell distribution width and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus in Lagos, Nigeria. *J Blood Med.* 19 de septiembre de 2014;5:185-9.
37. Demir D, Durmaz Z. Correlation between red blood cell distribution width and glycosylated hemoglobin in diabetic and nondiabetic patients | Russian Open Medical Journal. *Russ Open Med J [Internet].* 2016 [citado 10 de enero de 2018];5(3). Disponible en: <http://www.romj.org/2016-0301>

38. Chowta MN, Chowta NK, Adhikari P, Shenoy AK. Analysis of hemogram profile of elderly diabetics in a tertiary care hospital. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis.* 4 de enero de 2013;3(2):126.
39. Xu L, Wang L, Huang X, Liu L, Ke W, He X, et al. Baseline red blood cell distribution width predicts long-term glycemic remission in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* septiembre de 2017;131:33-41.