

Artículo de Revisión

Retinopatía diabética

Diabetic retinopathy

Md. Esp. Nelson Oviedo*, Md. Emilio Moya**

*Médico tratante del servicio de Oftalmología, Hospital General Ambato IESS.

**Médico residente, servicio de Oftalmología Hospital General Ambato IESS, Ambato.

emiliomoya0258@gmail.com

Resumen.

Introducción: La retinopatía diabética es una enfermedad ocular y es la complicación microvascular más común en los pacientes con diabetes. La retinopatía diabética aparece por los altos niveles de azúcar en la sangre, es una microangiopatía progresiva que se caracteriza por lesiones y oclusión de pequeños vasos retinales.

Objetivo: Realizar una revisión sistemática de la literatura para actualizar a los profesionales de la salud sobre la Retinopatía Diabética, basado en la mejor evidencia científica disponible.

Material y Métodos: Revisión sistemática de artículos publicados en revistas indexadas, obtenidos de bases de datos Pubmed, Scielo, Clinical Key y Scopus de los últimos 5 años, con los términos de búsqueda: retinopatía diabética, fisiopatología, tamizaje, diagnóstico y tratamiento.

Resultados: Se analizaron 35 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión. La Retinopatía Diabética (RD) presentó una prevalencia del 13% en pacientes entre 35 – 74 años, con la particularidad de un diagnóstico reciente de diabetes. La prevalencia fue mayor en países asiáticos (53,3%) y una menor prevalencia en países europeos (7,2%). El factor predictivo más importante para el desarrollo y la progresión de la RD es la hiperglucemia, seguido de la duración de la enfermedad. El tamizaje de la RD es uno de los procedimientos médicos de mejor costo-efectividad, siendo el estándar de oro para diagnóstico de retinopatía diabética, el fondo de ojo indirecto con pupila dilatada. Los dos métodos más sensibles para detectar la RD son la fotografía de la retina y la biomicroscopía con lámpara de hendidura en pupilas dilatadas. Se demostró, menor incidencia y una progresión más lenta de la RD, en pacientes con un control estricto de la glucosa en sangre, también existió disminución en la progresión de la retinopatía diabética proliferativa (PDR) y del edema macular diabético. El tratamiento de elección en la PDR es la fotocoagulación con láser panretinal (PRP). La fotocoagulación con láser multispot (MSL) mostró menor daño y dolor en la retina y mayor comodidad para el paciente, en comparación con láser convencional (CL). El tratamiento anti-VEGF ha superado al láser macular y se considera de primera línea para Edema macular diabético (DME) que involucra a la mácula central. La inyección intravítrea aflibercept, reduce sustancialmente el número de consultas médicas.

Conclusiones: El tamizaje y manejo adecuado de la retinopatía diabética, contribuye a mejorar la calidad de vida, al disminuir el riesgo de ceguera y reduce los costos en salud pública. Los intervalos entre la consulta oftalmológica y las pruebas de tamizaje serán adaptados según los factores de riesgo identificados en el paciente.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, Retinopatía diabética

Abstract.

Introduction: Diabetic retinopathy is an eye disease and is the most common microvascular complication in patients with diabetes. Diabetic retinopathy appears from high blood sugar levels, a progressive microangiopathy characterized by lesions and occlusion of small retinal vessels.

Objective: Conduct a systemic review of the literature to update health professionals on Diabetic Retinopathy, based on the best available scientific evidence.

Material and methods: Systematic review of articles published in indexed journals, obtained from Pubmed, Scielo, Clinical Key and Scopus databases of the last 5 years, with the search terms: diabetic retinopathy, pathophysiology, screening, diagnosis and treatment.

Results: 35 articles that met the inclusion criteria were analysed. Diabetic retinopathy (RD) had a prevalence of 13% in patients between 35 – 74 years of age, with the particularity of a recent diagnosis of diabetes. Prevalence was higher in Asian countries (53.3%) and lower prevalence in European countries (7.2%). The most important predictive factor for the development and progression of DR is hyperglycemia, followed by the duration of the disease. THE screening of DR is one of the best cost-effectiveness medical procedures, being the gold standard for diagnosing diabetic retinopathy, the background of indirect eye with dilated pupil. The two most sensitive methods for detecting DR are retinal photography and slit lamp biomicroscopy in dilated pupils. Lower incidence and slower progression of DR was demonstrated in patients with strict blood glucose control, there was also a decrease in the progression of proliferative diabetic retinopathy (PDR) and diabetic macular oedema. The treatment of choice in PDR is panretinal laser photocoagulation (PRP). Multispot laser photocoagulation (MSL) showed less damage and pain in the retina and greater comfort for the patient, compared to conventional laser (CL). Anti-VEGF treatment has surpassed the macular laser and is considered first-line for diabetic macular oedema (MED) involving the central macula. The injection without aflibercept, substantially reduces the number of medical consultations.

Conclusions: Proper screening and management of diabetic retinopathy contributes to improving quality of life by reducing the risk of blindness and reducing public health costs. The intervals between the eye consultation and the screening tests will be adapted according to the risk factors identified in the patient.

Keywords: Diabetes Mellitus, Diabetic Retinopathy

Recibido: 01-7-2019

Revisado: 07-8-2019

Aceptado:08-8-2019

Introducción.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico frecuente caracterizado por una hiperglucemia sostenida de gravedad variable, secundaria a la falta de insulina endógena o a una resistencia a su efecto en tejidos periféricos. Su prevalencia se muestra en aumento, por lo que se considera una epidemia mundial, con morbilidad y mortalidad significativa.

Según la Academia Americana de Oftalmología (AAO), la retinopatía diabética (RD) es una complicación microvascular específica que afecta a 1 de cada 3 personas con DM. La RD continúa siendo la causa principal de pérdida de visión en adultos en edad laboral. Se reporta que los pacientes con niveles severos de RD tienen una peor calidad de vida, una reducción de los niveles de bienestar físico, emocional y social, y utilizan más recursos sanitarios.

La prevalencia de la diabetes está aumentando debido al cambio en el estilo de vida de la población, llegando incluso a más del 10% en algunos países. Después de 20 años, el 90% de los

casos de diabetes tipo 1 y el 60% de diabéticos tipo 2, tendrían alguna forma de retinopatía y el 5% requerirá de tratamiento para evitar la ceguera irreversible.

Estudios epidemiológicos y ensayos clínicos han demostrado que el control óptimo de la glucosa en sangre, presión arterial y del metabolismo lipídico pueden reducir el riesgo de desarrollar retinopatía y retardar su progresión. (1)

Objetivos

Objetivo General

Realizar una revisión sistemática de la literatura para actualizar a los profesionales de la salud sobre la Retinopatía Diabética, basado en la mejor evidencia científica disponible.

Objetivos Específicos:

1. Describir el proceso de tamizaje y diagnóstico precoz para reducir el deterioro visual y la ceguera en pacientes con diabetes mellitus.
2. Identificar el tratamiento más eficaz para el manejo de la Retinopatía Diabética.

Material y metodos

Se efectuó una revisión sistemática y crítica de la literatura. Se realizó la recolección de datos de artículos mediante la búsqueda bibliográfica en buscadores médicos, con las palabras claves.

Dicha revisión sistemática de la literatura comprendió artículos sobre estudios poblacionales, ensayos clínicos, metanálisis, estudios descriptivos y de casos y controles basados en poblaciones generales o personas con diabetes que hayan sufrido como complicación RD. Lo anterior implicó la búsqueda de documentos en bases de Datos como PubMed, Chocrane, Elsevier, Sociedades de Diabetes, Sociedades de Oftalmología y otras reconocidas asociaciones profesionales. Esta búsqueda se hizo en idioma español e inglés.

Resultados y discusión

Epidemiología

Diabetes tipo 2 es caracterizada por un largo periodo asintomático de hiperglucemia, por tanto, el daño final de los órganos puede estar presente en personas no conscientes de su enfermedad. La retinopatía diabética fue considerada la quinta causa de ceguera en todas las regiones del centro y este de Europa según un estudio realizado entre 1990-2010. (2,3) Mientras que la literatura la considera como la principal causa de ceguera en personas con edad laboral en el mundo desarrollado. (3)

En una revisión basada en “The Gutenberg Health Study”, la retinopatía diabética presenta una prevalencia del 13% en pacientes entre 35 – 74 años de edad con diagnóstico reciente de diabetes. Doce por ciento de los pacientes presenta RD no proliferativo leve, y 0,6% RD no proliferativo moderada. En la cohorte del Programa de Prevención de la Diabetes (DPP), la prevalencia de la retinopatía diabética en diagnósticos recientes fue del 12,6%, mientras que la prevalencia media en 26 estudios basados en la población fue del 10,5%. La prevalencia más baja fue encontrada en afroamericanos (1,5%) y la más alta, en China (30,6%) (3). Se presenta un resumen de varios estudios sobre la prevalencia de la retinopatía en países de todo el mundo (Tabla 1).

Se encuentra la mayor prevalencia en la India, seguido por Jordania; y la menor prevalencia en

Beijing. Yau et al. en un estudio realizado en el 2012, presentan una prevalencia global de 36,6%. (4–6) Cifras latinoamericanas estiman una prevalencia entre 20 – 30%, de los cuales el 5 % presentan alto riesgo de ceguera. (7)

La mayoría de las guías recomiendan screening anual para la retinopatía diabética, pero los limitados recursos y la progresión lenta sugiere alargar los intervalos de evaluación deben ser considerados en pacientes sin lesiones detectables. Los costos incrementan con la severidad de la retinopatía diabética. Se han desarrollado planes de frecuencia de cribado personalizados para reducir costos. Estos modelos aun necesitan refinamiento. (3)

Yau et al, en análisis sobre la prevalencia global de 35 estudios, estiman una mayor prevalencia de esta patología entre los 20 y 79 años. (3)

Los análisis confinados solo a estudios con metodologías similares y definiciones oftalmológicas mostraron que la prevalencia estandarizada por edad de cualquier DR fue de 35.4%, la RP fue de 7.2%, la DME fue de 7.4% y la VTDR fue de 11.7% entre las personas con diabetes. Varios estudios de cohortes multiétnicos han informado una mayor prevalencia de RD entre los mexicoamericanos que en los blancos no hispanos. Sin embargo, otros mostraron una prevalencia similar o menor de RD en los afroamericanos y los mexicoamericanos que en los blancos no hispanos. En algunos estudios, después de ajustar los factores de riesgo putativos de RD, las diferencias raciales en la prevalencia de RD se atribuyeron a diferentes niveles de factores de riesgo para RD. (3)

Las diferencias en los factores socioeconómicos, incluido el acceso y el nivel de atención de la diabetes, y posiblemente la susceptibilidad genética, también pueden explicar algunas de las disparidades en las tasas y la gravedad de la RD en los diferentes grupos étnicos. Además, las diferencias raciales en el efecto de los factores de riesgo de RD también podrían haber explicado algunas de estas variaciones. Se necesitan estudios basados en la población que incorporen datos sobre el huésped y el medio ambiente para aclarar aún más el efecto de la raza y el origen étnico en la prevalencia de la RD. (3)

Tabla 1 Prevalencia global y por regiones.

Autor	Tipo de estudio	Ubicación	Tamaño de la muestra, años	Tipo de diabetes	Prevalencia de RD	Prevalencia de daño visual por RD
Rabiu MM., 2015 (5)	Poblacional	Jordania, Asia	3638 >50 años	No especificado	48,4%	4,1%
Saad H., 2015(8)	Poblacional	Jazan, Arabia Saudita, Asia	3800 >50 años	En general	27,8%	5,7%
Jonas B., 2015 (9)	Poblacional	Beijing, China, Asia	3468 >50 años	No especificado	2,4±0,2 %	No investigado
Rajalakshmi R., 2014(6)	Poblacional	India, Asia	DM1: 150 DMT2: 150 Edad: 10-25 años	Tipo 1 y 2	Tipo 1: 53,3% Tipo2: 52,7%	Tipo 1: 16% Tipo 2: 18%
Kaidonis G., 2014(10)	Revisión	Australia	12666: 2864 indígenas 9801 no indígenas Todas las edades	En general	30%: Indígenas 23,4% No indígenas 28,9%	11%
Mathenge W., 2014(11)	Poblacional	Nakuru, Kenia, Africa	195	En general	35,9%	No investigado
Rodriguez A., 2015(12)	Poblacional	Cataluña, España, Europa	108723	Tipo 2	12,3%	10,8%
Eduarne A., 2014(13)	Poblacional	Barakaldo, España, Europa	134421 >35 años	Tipo 2	7,2%	No investigado
Thomas R., 2014(14)	Poblacional	Swansea, Gales, UK, Europa	91393 DMT1:5003 DMT2:86390	En general	32,4%	3,4%
Raum P., 2015(15)	Poblacional	Mainz, Alemania, Europa	15010 Edad: 35-74 años	En general	21,7%	5%
Covarrubias T., 2017(7)	Poblacional	Chile	9072 Edad: 61+/-13	En general	24,6%	3,1%
Jiménez M., 2014(1)	Poblacional	Cancún, México	114	Tipo 2	23,8%	No investigado
Amador M., 2016(16)	Poblacional, descriptivo	Tegucigalpa, Honduras	177 Edad: 41-60 años	En general	19%	No investigado
Yau J., 2012(4)	Poblacional	Global	22896	En general	36,6%	10,2%

Fuente: elaborado por los autores

Fisiopatología de la retinopatía diabética

La hiperglucemia en conjunto con las vías metabólicas directamente relacionadas con ella es

la principal causa de RD, provoca alteraciones en la retina neural (degeneración neuroretiniana) y lesiona el lecho capilar situado en la retina interna (lesión microangiopática). Las primeras alteraciones morfológicas que pueden observarse son el engrosamiento de la membrana basal, la pérdida de pericitos y la lesión endotelial con disrupción de las tight junctions (TJ), uniones intercelulares fuertes entre las células endoteliales, que conforman la barrera hematorretiniana interna. La pérdida de pericitos es fundamental para la formación de microaneurismas, la membrana basal, aunque engrosada, es disfuncionante y presenta aumento de la permeabilidad. Esto, junto con la ruptura de las TJ, permitirá la extravasación del contenido intravascular al espacio intersticial. Como consecuencia habrá un engrosamiento de la retina y la presencia de exudados duros, este estadio se conoce como RD de base. En estadios más avanzados, la lesión endotelial se agrava y se produce una pérdida de células endoteliales, los capilares sin endotelio se convierten en estructuras especialmente proclives a la trombosis. Además, se producirá el fenómeno de la leucostasis, es decir, la adhesión irreversible del leucocito al endotelio o a la membrana basal del capilar desnudo de células endoteliales, que puede ocluir la luz del capilar, estos acontecimientos originan una grave situación de hipoxia. En estos estadios se aprecian en el examen oftalmoscópico exudados blandos o algodinosos, que reflejan áreas de la retina infartadas y anomalías en la microcirculación intrarretiniana. Todos estos elementos constituyen la denominada RD preproliferativa. En las fases finales se producirá la digestión enzimática de la membrana basal, que será una condición indispensable para iniciar los pasos secuenciales de la neovascularización, los propios productos de degradación de la membrana basal, junto con los factores angiogénicos regulados al alza por la hipoxia, son fundamentales para iniciar la angiogénesis. Esta etapa final se conoce como RD proliferativa y se caracterizará clínicamente por la presencia de neovasos. Estos neovasos tienen tropismo hacia el cuerpo vítreo, donde se anclan y, tras fibrosarse, pueden producir un desprendimiento de la retina por tracción, también, dada su fragilidad, pueden sangrar y ocasionar hemorragias masivas en el interior del humor vítreo.(17) El síndrome

metabólico (MetS), definido como una constelación de anomalías metabólicas con obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión, triglicéridos elevados (TG) y bajo nivel de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), es un factor de riesgo para complicaciones cardiovasculares además de las complicaciones macrovasculares de la DM, se ha investigado la asociación potencial entre MetS y DR, según los datos publicados recientemente, ni MetS ni sus componentes están asociados con un mayor riesgo de DR.(18) Así mismo no se encontró diferencias entre los niveles de triglicérido (TG), colesterol total (TC) y HDL-C entre pacientes con DR y sin DR. Sin embargo, se observaron niveles de LDL-C ligeramente más altos en los casos de RD. (19)

FACTORES DE RIESGO PARA LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

La retinopatía diabética, es la principal complicación vascular de la retina en la diabetes mellitus, es una de las principales causas de discapacidad visual y ceguera en la población de mediana edad. La retinopatía diabética es una enfermedad multifactorial compleja con varios factores de riesgo involucrados. (20)

El factor predictivo más obvio e importante para el desarrollo y la progresión de la RD es la hiperglucemia. El estudio Diabetes Control and Complications Trial demostró claramente que un control glucémico muy intenso puede reducir la incidencia de RD en un 76% y la progresión de DR en un 54%. (20) Existen también otros factores de riesgo sistémicos importantes que incluyen hipertensión, dislipidemia y alto índice de masa corporal. El riesgo de desarrollo y la progresión de la RD están además influenciados por una serie de factores de riesgo no modificables, como la duración de la diabetes, la pubertad y la diversidad poblacional. (21)

Un total de 21 estudios describieron los factores de riesgo para cualquier DR en personas con DM mediante regresión logística multivariable. Los factores de riesgo para cualquier RD se informaron de varias maneras, entre las cuales 11 fueron con definiciones consistentes e información suficiente, y por lo tanto se incluyeron en la síntesis de evidencia (20) (Tabla 2,3).

Tabla 2 Relación entre el síndrome metabólico y la retinopatía diabética

Síndrome metabólico (MetS)	Numero de estudios	Cociente de probabilidad e Intervalo de confianza
Riesgo de retinopatía diabética tipo 1 (T2DR)	9	1.47 (95%: 0.67-3.24)
Riesgo de retinopatía diabética tipo 2 (T1DR)	3	1.34 (95%: 0.91-1.98)
Niveles de LDL-C	Numero de estudios	Cociente de probabilidad e Intervalo de confianza
Niveles ligeramente más altos en casos de DR	4	3.74 (95%: 0.13-7.35)

Fuente: Elaborado por los autores.

Tabla 3 Factores de riesgo de la retinopatía diabética

Factor de riesgo	Aumento del riesgo	Numero de estudios	Cociente de probabilidad e Intervalo de confianza
1. Edad avanzada	(incremento anual)	4	0.96 (95%: 0.93-1.00)
2. Masculino	-	5	2.41 95%: 0.88-2.27)
3. Duración de DM	(incremento anual)	12	1.09 95%: 1.06-1.12)
4. Tratamiento de insulina.	-	5	1.99 (95%: 1.34-2.95)
5. Glucemia en ayunas	(por incremento de mmol / L)	9	1.33 (95%: 1.12-1.59)
6. Glucemia postprandial 2h	(por incremento de mmol / L)	3	1.94 (95%: 0.81-4.65)
7. HbA1c	(por% de incremento)	7	1.15 (95%: 1.09-1.20)
8. Colesterol total	(por incremento de mmol / L)	3	0.97 (95%: 0.78-1.20)
9. Triglicéridos	(por incremento de mmol / L)	3	1.66 (95%: 0.74-3.73)
10. IMC	(por kg / m ² de aumento)	6	1.07 (95%: 0.94-1.21)
11. Presión sanguínea sistólica	(por mmHg de aumento)	5	1.03 (95%: 1.00-1.07)

Fuente: Tomado de Song et al, (20)

La prevalencia de cualquier DR en pacientes con DM alcanzó su punto máximo entre los 60 y 69 años, y aumentó considerablemente con la duración de la DM. El sexo masculino tiene mayor probabilidad de desarrollar una RD. Además, se confirmó que el tratamiento con insulina, el nivel elevado de glucemia en ayunas y la concentración más alta de HbA1c se asocian

con una mayor prevalencia de DR en las personas con DM. Se encontró que la edad avanzada está asociada negativamente con cualquier DR, la prevalencia de cualquier DR comenzó a disminuir a partir de los 70 años (20).

Clasificación de la retinopatía diabética

Las lesiones clásicas de la retina son:

- Microaneurismas: dilataciones saculares de las paredes de los capilares.
- Hemorragias: secundarias a ruptura de vasos o capilares. Pueden ser: superficiales (alargadas, en capa de fibras nerviosas) y profundas (puntiformes, en capa plexiforme externa e interna de retina).
- Arrosariamiento venoso: cambios de calibre venosos que consisten en áreas alternadas de dilatación y constricción venosa.
- Alteraciones microvasculares intrarretinianas
- Exudados duros: depósitos de lípidos y proteínas por la exudación de capilares por alteración de la barrera hemato-retiniana.
- Exudados blancos: Microinfartos de la capa de fibras nerviosas por oclusión capilar.
- Manchas algodinosas: retina isquémica que conduce a la acumulación de restos axoplásmicos dentro de los haces adyacentes de los axones de las células ganglionares.
- Neovascularización retiniana. (22)

A partir de estos hallazgos se clasifica la RD en dos categorías:

a. Retinopatía no proliferativa

Aparece entre la primera y la segunda década de la enfermedad. En la RD no proliferativa (RDNP) aún no han desarrollado neovascularización, pero pueden encontrarse otras lesiones clásicas de la RD. En ausencia de RD puede progresar en un espectro de severidad que incluye RDNP leve, moderada y severa. (23) Los cambios patológicos más precoces son el adelgazamiento de la membrana basal del endotelio capilar y la reducción del número de pericitos. Los capilares desarrollan microaneurismas los cuales son el primer signo clínico (22). La identificación correcta del nivel de severidad de la RD de un ojo permite una predicción del riesgo de progresión de la RD, la pérdida de la visión, y la determinación de las recomendaciones de tratamiento apropiadas (23).

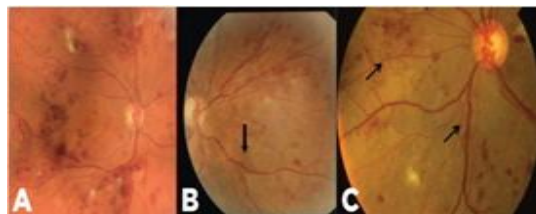


Ilustración 1 RD no proliferativa severa:

b. Retinopatía proliferativa

La retinopatía diabética proliferativa (RDP) es la etapa más avanzada de la RD y representa una respuesta angiogénica de la retina a la isquemia extensa como resultado del cierre capilar. La neovascularización retiniana se caracteriza normalmente por vasos de neoformación en el disco (NVD) o nuevos vasos en otros sitios (NVE), generalmente a lo largo de las arcadas vasculares. Los NVE a menudo se producen en la interfase entre las zonas perfundidas y no perfundidas de la retina. (23) Se presenta la siguiente tabla con las características según la severidad del caso (Clasificación Internacional Simplificada de RD)(23,24):

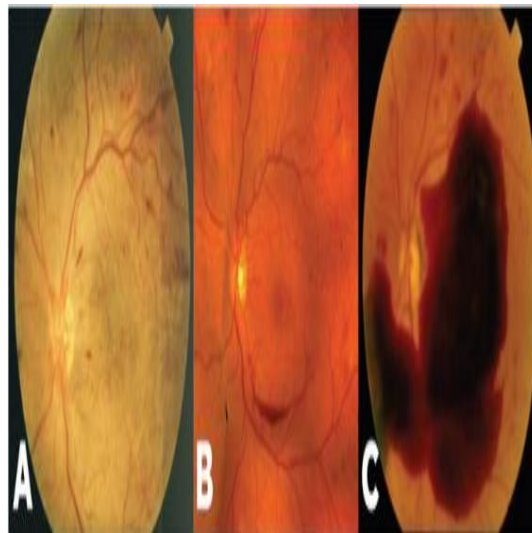


Ilustración 1 RD proliferativa de alto riesgo

- De alto riesgo. Neovascularización del nervio óptico
- Hemorragia pre-retinal, cicatrices de laser
- Hemorragia pre-retinal masiva

Fuente: Guía clínica de Retinopatía Diabética 2016, International Council of Ophthalmology, Dr. Juan Verdaguer.

Retinopatía diabética Hallazgos observables con oftalmoscopia dilatada.

RD no aparente: No hay anomalías

RD no proliferativa leve: Solamente microaneurismas

RD no proliferativa moderada: Microaneurismas y otros signos (por ejemplo, hemorragias en manchas, exudados duros, manchas algodonosas), pero menos que en RD no proliferativa severa

RD no proliferativa severa: RD no proliferativa moderada con cualquiera de los siguientes:

- Hemorragias intrarretinianas (≥ 20 en cada cuadrante)

- Rosarios venosos definidos (en 2 cuadrantes);

- Anomalías microvasculares intrarretinianas (en 1 cuadrante);

- Sin signos de retinopatía proliferativa

RD proliferativa RD no proliferativa severa y 1 o más de los siguientes:

- Neovascularización

- Hemorragia vítrea/preretiniana

Tabla 4 Características según la severidad de la RD

Retinopatía diabética	Hallazgos observables con oftalmoscopia dilatada.
RD no aparente	No hay anomalías
RD no proliferativa leve	Solamente microaneurismas
RD no proliferativa moderada	Microaneurismas y otros signos (por ejemplo, hemorragias en manchas, exudados duros, manchas algodonosas), pero menos que en RD no proliferativa severa
RD no proliferativa severa	RD no proliferativa moderada con cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragias intrarretinianas (≥ 20 en cada cuadrante) • Rosarios venosos definidos (en 2 cuadrantes); • Anomalías microvasculares intrarretinianas (en 1 cuadrante); • Sin signos de retinopatía proliferativa
RD proliferativa	RD no proliferativa severa y 1 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Neovascularización • Hemorragia vítrea/preretiniana

Fuente: Guía clínica para el manejo de la patología ocular 2017. International Council of Ophthalmology.

c. Edema Macular diabético (EMD)

Es una complicación adicional importante que se evalúa por separado de las etapas de la retinopatía, ya que se puede encontrar en los ojos en cualquier

nivel de severidad de la RD y puede seguir un curso independiente. En la actualidad, los ojos diabéticos se clasifican generalmente como sin EMD, con EMD sin compromiso central, o con EMD con compromiso central. La determinación de la gravedad del EMD sobre la base de estas 3 categorías determinará la necesidad de tratamiento y recomendaciones de seguimiento. Es importante recordar que pueden estar presentes etapas avanzadas de la RD y EMD incluso en pacientes que no están experimentando síntomas visuales (23).

Tabla 5 Características del EMD Fuente: Tomado de Taylor et al. (23)

Edema Macular diabético	Hallazgos observables con oftalmoscopia dilatada.
Sin EMD	Sin engrosamiento de retina o exudados duros en la mácula
EMD sin compromiso central	Engrosamiento de la retina en la mácula sin compromiso de la zona subcampo central que es de 1 mm de diámetro.
EMD con compromiso central	Engrosamiento de la retina en la mácula con compromiso de la zona subcampo central que es de 1 mm de diámetro.

Fuente: Tomado de Taylor et al. (23)

Otra clasificación del EMD:

1. EMD focal: filtración predominantemente en microaneurismas retinales (66% o más), asociado a un anillo circinado, en cuyo centro se encuentran los microaneurismas.
2. EMD difuso: más del 33% de la filtración se origina en capilar es retinales perifoveales incompetentes.
3. EMD isquémico: existe un aumento de la zona foveal avascular (FAZ) con amputación de capilares retinales perifoveales. Si no presenta depósitos lipídicos (exudados céreos), puede ser

difícil reconocerlo en una fotografía de fondo de ojo y se requiere un examen estereoscópico en lámpara de hendidura o un examen con OCT para su diagnóstico. (25)

Tamizaje

Un diagnóstico precoz es fundamental para evitar la ceguera. La Asociación Americana de Diabetes y la Academia Americana de Oftalmología afirman que, si se siguen adecuadamente las pautas de tamizaje y se trata oportunamente a los pacientes, la reducción del riesgo de ceguera se sitúa entre 12% y 28. El tamizaje disminuye los costos del tratamiento al identificar síntomas que muestran amenaza de la visión, llegando a prevenir o disminuir la velocidad de progresión de la ceguera. Steffason et al, concluyeron que el tamizaje de la RD es uno de los procedimientos médicos de mejor costo-efectividad (7).

Según la guía de práctica clínica del Ministerio de Salud Pública de Ecuador, la valoración oftalmológica debe realizarse en el segundo nivel de atención. En DM2, el fondo de ojo será realizado en momento del diagnóstico y al año, posteriormente el seguimiento será según lo determine el especialista (26). Estas recomendaciones concuerdan con los lineamientos de la ALAD, y además se incluye la valoración oftalmológica de pacientes con DM1 a los 5 años del diagnóstico. El control de todos los pacientes con DM1 y 2 será anual. Las mujeres gestantes con DM deben ser manejadas por oftalmología desde la concepción o desde que se confirma el embarazo, cada trimestre. Además, se sugiere enseñar al paciente un autoexamen básico de la agudeza visual, con el fin de priorizar la remisión de nuevos síntomas (27).

El estándar de oro para el diagnóstico de la retinopatía diabética es el fondo de ojo indirecto con pupila dilatada. Ante la ausencia de médico oftalmólogo, el uso de cámara fotográfica no midriática asociado al informe por el oftalmólogo, tiene adecuado rendimiento (28).

Actualmente los dos métodos más sensibles para detectar la RD son la fotografía de la retina y la

biomicroscopía con lámpara de hendidura con las pupilas dilatadas. Ambos dependen de la interpretación por parte de profesionales de salud ocular entrenados. La fotografía del fondo de ojo tiene la ventaja de crear un registro permanente, y por esa razón, es el método preferido para la

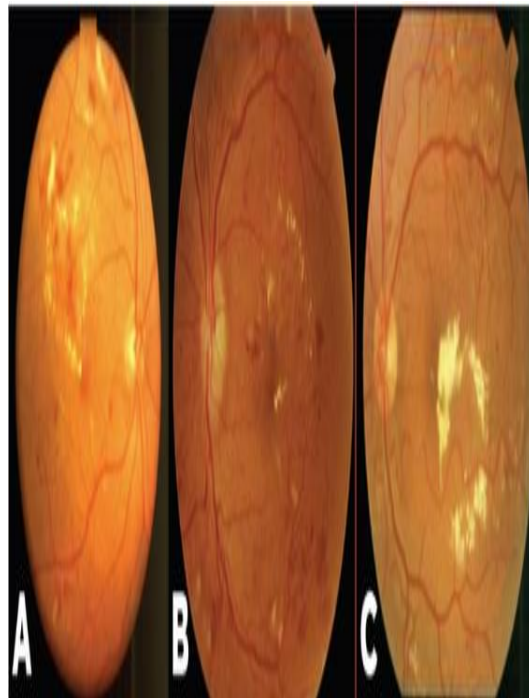
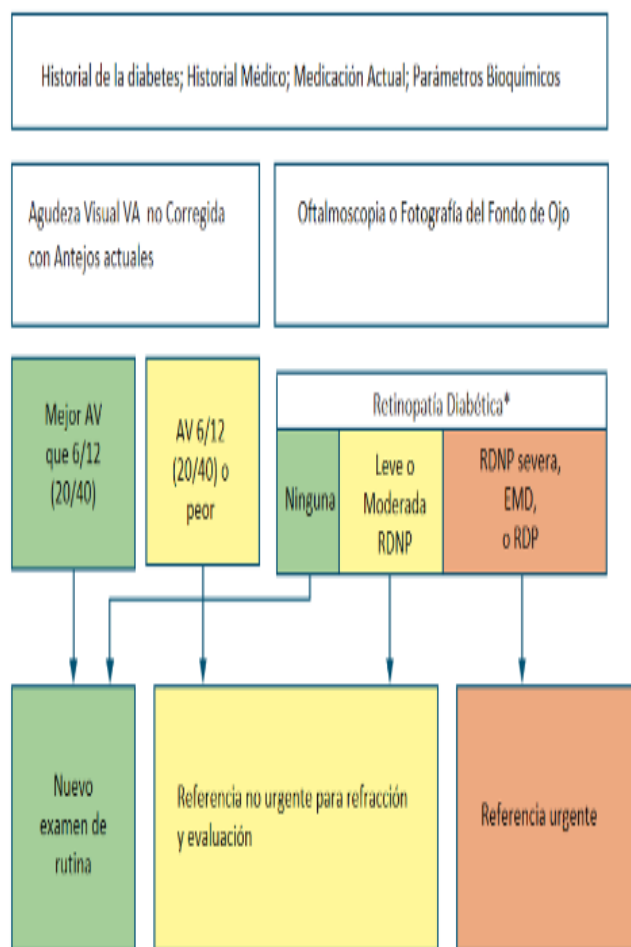


Ilustración 2 A: Depósitos lipídicos que amenazan el centro de la mácula. B y C: Edema macular severo con engrosamiento retinal y exudados lipídicos que comprometen el centro de la mácula.

Fuente: Guía clínica de Retinopatía Diabética 2016, International Council of Ophthalmology, Dr. Juan Verdaguer

evaluación de la retinopatía. Sin embargo, los observadores bien entrenados pueden identificar la RD sin la fotografía y hay muchas situaciones en las que este sería el examen de elección. (23)

Los componentes mínimos del examen oftalmológico deben incluir medición de la agudeza visual y examen de la retina, con examinación de la visión previa. Se presenta un flujograma del proceso de detección para la RD (23).



* Necesidad de optimizar el tratamiento médico; control de glucemia, hipertensión y lípidos.

RDNP = retinopatía diabética no proliferativa

RDP = retinopatía diabética proliferativa

EMD = edema macular diabético

AV = agudeza visual

Ilustración 3 Proceso de detección para la retinopatía diabética. Fuente: Guía clínica para el manejo de patología ocular del diabético 2017. International council of Ophthalmology. Taylor Hugh.

Directrices para la referencia:

1. Agudeza visual por debajo de 6/12 (20/40) o percepción por el paciente de pérdida de visión.
2. Si la RD puede ser clasificada de acuerdo con la Clasificación Internacional simplificada de RD.
3. Si la agudeza visual o examen de retina no se pueden realizar en el examen de detección (23).

Tabla 6 Recomendaciones para reexamen y referencias

RETINOPATÍA DIABÉTICA		
Clasificación	Reexamen o próximo control	Referencia a un oftalmólogo
Sin RD aparente, RD no proliferativa leve y sin EM	Nuevo examen en 1 – 2 años	No necesita ser referido
RD no proliferativa leve	1 – 2 años	No referencia
RD no proliferativa moderada	6 – 12 meses	Debe ser referido
RD no proliferativa severa	< 3 meses	Debe ser referido
RDP	< 1 mes	Se requiere referencia
EDEMA MACULAR DIABÉTICO		
Clasificación	Reexamen o próximo control	Referencia a un oftalmólogo
EMD sin compromiso central	3 meses	No necesita ser referido (se recomienda referir si no hay laser disponible)
EMD con compromiso central	1 mes	Se requiere referir al paciente

Fuente: Tomado de Taylor et al. (23)

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la historia clínica, examen físico y examen oftalmológico. El examen inicial de un paciente con diabetes mellitus, incluye todas las características de la atención médica completa, en especial aspectos relevantes para la RD como: duración de la diabetes, control glucémico, historia sistémica, historia ocular y medicación. (29)

La exploración oftalmológica debe incluir:

- Agudeza visual
- Presión intraocular
- Biomicroscopia
- Gonioscopia

- Examen de fondo de ojo bajo midriasis medicamentosa que incluya descripción de vítreo y retina en polo posterior, ecuador y periferia. Con oftalmoscopia indirecta y/o bajo biomicroscopia con lámpara de hendidura

El diagnóstico de RD debe clasificar los dos ojos por separado estableciendo su categoría y gravedad, presencia/ausencia de EMCS, ya que cada ojo puede tener características y consecuentemente riesgos de progresión diferente (23,30).

Prevención y seguimiento

Es necesaria la exploración oftalmológica desde el diagnóstico de DM y el seguimiento según lo recomienda el especialista. Además, se debe tener un control estricto de la glucemia, así como de la presión sanguínea, niveles de lípidos séricos y función renal.

Tratamiento

La retinopatía es una de las complicaciones más graves de la DM el control estricto de la glucemia y la presión arterial son indispensables para prevenir el desarrollo y la progresión de las complicaciones oculares. El estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y el estudio prospectivo sobre diabetes en el Reino Unido (UKPDS) demostraron una menor incidencia y una progresión más lenta de la retinopatía diabética con un control estricto de la glucosa en sangre. El estudio de la retinopatía diabética y el ETDRS demostraron una disminución en la progresión de la retinopatía diabética proliferativa y el edema macular diabético con más de 1200 aplicaciones de fotocoagulación con láser "panretinal" (para la retinopatía proliferativa) o con "focal" (para el edema macular). Recientemente, los investigadores que participan en los ensayos realizados por la Red de Investigación Clínica de Retinopatía Diabética (DRCRnet) informaron que otros tratamientos, ya sea solos o combinados con el tratamiento con láser, pueden retardar la progresión de la retinopatía diabética (31).

El estándar actual de atención para la prevención y el tratamiento de la retinopatía diabética consiste en un estricto control glucémico y un examen oftalmológico regular para la retinopatía diabética entre los diabéticos, el uso del tratamiento con láser focal o las inyecciones de factor de crecimiento endotelial antivascular intravítreo para el edema macular diabético, y uso de la

fotocoagulación con láser de dispersión panretinal para la retinopatía diabética proliferativa. El control estricto de la presión arterial se ha recomendado como parte del tratamiento estándar para diabéticos, principalmente debido a su efecto beneficioso conocido en la prevención de eventos cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares y nefropatía, más que por su efecto sobre la retinopatía diabética (31).

En pacientes hipertensos con diabetes, una disminución en la presión arterial sistólica de 10 mmHg se asoció con una reducción del 35% del riesgo de progresión de la RD, un 35% de la necesidad de fotocoagulación retiniana y una reducción doble del riesgo de pérdida de visión. Sin embargo, un control muy estricto de la presión arterial (presión arterial sistólica <120 mmHg) no mostró beneficios adicionales, el uso de fenofibrato como tratamiento específico para la dislipidemia se ha asociado con una reducción del riesgo de progresión de la RD en ensayos clínicos. Por lo tanto, el fenofibrato puede tener un papel relevante en la prevención de la RD en asociación con el tratamiento intensivo de los factores de riesgo tradicionales, como la hiperglucemia y la hipertensión. Además de la actividad modificadora de lípidos, el fenofibrato también tiene numerosos efectos pleiotrópicos, que parecen tener un papel más relevante que los mecanismos lipídicos en sus efectos beneficiosos sobre la DR y la DME. Una vez que se ha diagnosticado la RD, el tratamiento oftalmológico con fotocoagulación con láser se dirige especialmente a tratar dos complicaciones clave: neovascularización retiniana y edema macular grave o clínicamente significativo (32).

La fotocoagulación con láser panretinal (PRP) ha sido el estándar de oro para el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa (PDR) se realiza con láser convencional (CL) en varias sesiones bajo anestesia local o tópica. El procedimiento es doloroso y requiere mucho tiempo. Se han reportado discapacidades visuales después del tratamiento con CL, incluida la pérdida de la visión central debido a un edema macular y la pérdida del campo visual periférico resultante de una extensa cicatrización de la retina interna. La fotocoagulación con láser multispot (MSL) se ha introducido recientemente en la práctica clínica. Los estudios que comparan PRP realizados con MSL y CL han informado que las MSL dieron

como resultado menos daño y dolor en la retina y una mayor comodidad para el paciente en comparación con la CL, aun así, ambos tratamientos se determinaron como efectivos. La aplicación de láser se realiza con una duración de pulso de 100-200 ms, un tamaño de punto de 500 μm y una potencia que oscila entre 100 y 750 mW para producir quemaduras de color blanco grisáceo. Para el PDR, se aplican un total de aproximadamente 1,500 quemaduras separadas por un ancho de punto separado en un área desde 1 ancho del disco óptico (OD) nasal al OD y 2 anchos de disco temporales a la mácula, que se extienden a un ancho de punto del inferior y superior Las arcadas vasculares y el ecuador en la periferia. El procedimiento puede realizarse en una sesión bajo anestesia local (peribulbar), o en 2 o 3 sesiones a intervalos de 1 a 2 semanas bajo anestesia tópica. Se informa que la terapia de una sola sesión (SS) es menos preferible debido a una mayor tasa de efectos secundarios (asociados con PRP y anestesia local). Con la introducción de las MSL, la terapia de SS se ha convertido en una opción viable una vez más. El tiempo de tratamiento con MSL es aproximadamente una quinta parte del requerido con los CL, lo que produce menos dolor, menos inflamación y, por lo tanto, una menor incidencia de complicaciones como el edema macular (ilustración 4) (33).

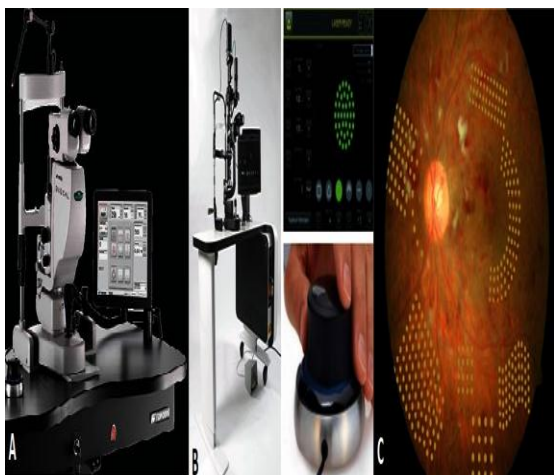


Ilustración 4 A: El instrumento y panel PASCAL 532 nm que muestra los patrones de tratamiento disponibles. B Valor instrumento láser, pantalla y joystick C: Patrones láser de puntos múltiples disponibles con el Visite 532 VITE. Fuente: Tomado de Celiker et al

Las terapias intravítreas con agentes anti-VEGF, particularmente aflibercept, ranibizumab y bevacizumab, han mejorado sustancialmente el pronóstico de enfermedades oculares potencialmente graves, incluida la DME(32) La introducción y la rápida adopción de agentes farmacológicos intravítreas, en particular los fármacos que bloquean las acciones de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y corticoesteroides, han cambiado el objetivo del tratamiento DR de la estabilización de la visión a la mejora. inyecciones anti-VEGF mejorar la agudeza visual en los pacientes con edema macular diabético (DME) a partir de 8-12 letras y mejoras con corticoesteroides son sólo ligeramente menor. (34) El tratamiento anti-VEGF ha superado el tratamiento con láser macular y ahora es el tratamiento de primera línea para DME que involucra a la mácula central. Las pruebas de nivel 1 de grandes ensayos clínicos multicéntricos han establecido el efecto beneficioso de los agentes anti-VEGF en pacientes con DME. El tratamiento anti-VEGF intravítreo se asoció con un aumento sostenido de la letra EDTRS de la agudeza visual mejor corregida (ACVV) y la reducción del grosor del subcampo de la retina central en la OCT en comparación con los grupos de control (inyecciones simuladas o fotocoagulación con láser). Los regímenes de tratamiento después de una carga inicial de inyecciones intravítreas dependen de cada medicamento, pero en el caso de aflibercept, un régimen de 2 mg cada 8 semanas (después de cinco dosis mensuales) es una opción terapéutica que puede reducir sustancialmente el número de inyecciones y visitas intravítreas. y, en consecuencia, la carga de trabajo en la práctica oftalmológica. Además, hay un menor costo asociado con menos inyecciones intravítreas. Además, hasta un tercio de los ojos tratados con aflibercept lograron una regresión igual o superior a 2 pasos en la puntuación EDTRS de la escala de gravedad de la retinopatía diabética (puntuación de gravedad de la retinopatía diabética (DRSS)) en la semana 100, lo que debe considerarse no solo una un gran logro desde una perspectiva funcional pero también una característica diferencial en comparación con los medicamentos anti-VEGF restantes

El estudio DRCR.net Protocol T, comparó aflibercept, ranibizumab y bevacizumab. La fase de carga y el régimen posterior de la fase de retratamiento flexible fueron los mismos para los 3 fármacos del estudio. Los resultados provisionales después de 1 año mostraron una ganancia media que fue +2.1 letras más alta para aflibercept 2 mg que para ranibizumab 0.3 mg (la dosis aprobada en los EE. UU. Es la dosis aprobada en Europa) ($p = 0.03$). Los pacientes fueron monitoreados tan a menudo como cada 4 semanas. Un análisis de subgrupos mostró que el efecto superior del aflibercept fue impulsado por los participantes del estudio con un valor de referencia más bajo de la BCVA (<69 letras). De un número máximo posible de inyecciones de 13 en el primer año, el brazo aflibercept recibió una mediana de 9 inyecciones; Los brazos de bevacizumab y ranibizumab recibieron una mediana de 10 inyecciones. El bevacizumab intravítreo fue inferior a aflibercept y ranibizumab en la mayoría de las comparaciones. Las tasas de eventos adversos graves fueron comparables entre los brazos del estudio. El resultado de 2 años del estudio del Protocolo T cambió ligeramente este escenario. La diferencia en la ganancia de BCVA entre aflibercept y ranibizumab para los ojos con un BCVA de base más deficiente que se observó a 1 año disminuyó a los 2 años. Sin embargo, el comportamiento en el primer año y la ganancia media levemente mejorada de BCVA confirmaron la superioridad de aflibercept sobre ranibizumab en pacientes con BCVA basal más pobre al considerar el área bajo la curva. No está claro si la dosis de 0,5 mg aprobada en Europa habría dado resultados diferentes en el primer año del Protocolo T a favor de ranibizumab 0,5 mg. (32) Desde el inicio hasta 1 año, el puntaje promedio de la carta de agudeza visual (rango, 0 a 100, con puntajes más altos que indican una mejor agudeza visual; un puntaje de 85 es aproximadamente 20/20) mejorado en 13.3 con aflibercept, en 9.7 con bevacizumab, y por 11.2 con ranibizumab. Aunque la mejoría fue mayor con aflibercept que con los otros dos fármacos ($P < 0,001$ para aflibercept vs. bevacizumab y $P = 0,03$ para aflibercept vs. ranibizumab), no fue clínicamente significativa, porque la diferencia fue impulsada por los ojos con peor aspecto visual. agudeza al inicio ($p < 0,001$ para la interacción). Cuando la puntuación inicial de la carta de agudeza visual

fue de 78 a 69 (equivalente a aproximadamente 20/32 a 20/40) (51% de los participantes), la mejoría media fue de 8.0 con aflibercept, 7.5 con bevacizumab y 8.3 con ranibizumab ($P > 0.50$ para cada comparación por pares). Cuando la puntuación inicial de la letra fue inferior a 69 (aproximadamente 20/50 o peor), la mejoría media fue de 18.9 con aflibercept, 11.8 con bevacizumab y 14.2 con ranibizumab ($P < 0.001$ para aflibercept vs. bevacizumab, $P = 0.003$ para aflibercept vs ranibizumab, y $P = 0.21$ para ranibizumab vs. bevacizumab) (35).

Conclusiones:

La RD constituye una de las principales causas de ceguera y pérdida de la visión en pacientes con DM, asociado a otras comorbilidades, elevados costos económicos e incapacidades médicas que se generan.

Es fundamental el conocimiento del tamizaje, manejo y referencia de pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de RD dentro del primer nivel de atención, tomando en cuenta los tiempos establecidos según la evidencia y las recomendaciones del especialista.

La retinopatía constituye una de las principales complicaciones de la DM y constituye un factor determinante en la calidad de vida del paciente. Es imprescindible la prevención de la instauración y progresión de esta patología.

El paciente debe ser correctamente informado sobre las consecuencias de un control inadecuado de la enfermedad de base y recibir apoyo psicológico para manejar los cambios en su estilo de vida.

Los profesionales deben estar correctamente capacitados para el manejo integral de los pacientes diabéticos, tomando en consideración, la enfermedad, la situación socioeconómica, factores de riesgo y capacidad de resolución del centro médico.

La RD tiene por lo general un curso progresivo, aunque en sus primeras fases ciertas lesiones pueden remitir de forma espontánea. La retinopatía no proliferativa, ocasiona reducción de la agudeza visual que puede ser moderada o nula, excepto cuando aparece edema de la mácula, exudados y hemorragias.

El éxito del tratamiento depende de: un manejo metabólico adecuado y estricto, seguimiento

ocular, educación diabetológica y del manejo por el oftalmólogo, quien debe decidir cuándo un tratamiento está completo y terminado, y ser capaz de tomar decisiones terapéuticas correctas y eficaces en el momento oportuno, sin pérdida de tiempo.

Los pacientes con diabetes tienen mayor predisposición a desarrollar cataratas (catarata metabólica) y glaucoma neovascular. No obstante, la principal amenaza para la visión es el daño de la retina (RD) que causa el 5% de los casos de ceguera en el mundo.

Un efecto importante de la cirugía vítrea es que más del 90% de los casos se mantienen estables a largo plazo.

Referencias bibliográficas

1. Universidad del Valle, Jiménez Báez MV, Márquez González H, Bárcenas Contreras R, Morales Montoya C, García Espinosa LF. EARLY DIAGNOSIS OF DIABETIC RETINOPATHY IN PRIMARY CARE. *Colomb Médica*. 1 de enero de 2015;46(01):14-8.
2. Bourne RRA, Jonas JB, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990–2010. *Br J Ophthalmol*. mayo de 2014;98(5):629-38.
3. Ponto KA, Koenig J, Peto T, Lamparter J, Raum P, Wild PS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in screening-detected diabetes mellitus: results from the Gutenberg Health Study (GHS). *Diabetologia*. septiembre de 2016;59(9):1913-9.
4. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1 de marzo de 2012;35(3):556-64.
5. Rabiou MM, Al Bdour MD, Abu Ameerh MA, Jadoon MZ. Prevalence of Blindness and Diabetic Retinopathy in Northern Jordan. *Eur J Ophthalmol*. julio de 2015;25(4):320-7.
6. Rajalakshmi R, Amutha A, Ranjani H, Ali MK, Unnikrishnan R, Anjana RM, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Asian Indians with young onset Type 1 and Type 2 Diabetes. *J Diabetes Complications*. mayo de 2014;28(3):291-7.
7. Covarrubias T, Delgado I, Rojas D, Coria M. Tamizaje en el diagnóstico y prevalencia de retinopatía diabética en atención primaria. *Rev Médica Chile*. mayo de 2017;145(5):564-71.
8. Hajar S, Al Hazmi A, Wasli M, Mousa A, Rabiou M. Prevalence and causes of blindness and diabetic retinopathy in Southern Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 1 de abril de 2015;36(4):449-55.
9. Jonas JB, Xu L, Xu J, Wei WB, Wang YX. Prevalence of Diabetic Retinopathy and Vision Loss in the Beijing Eye Study: the Potential Role of the Cerebrospinal Fluid Pressure. *Curr Diab Rep [Internet]*. octubre de 2015 [citado 9 de octubre de 2018];15(10). Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-015-0649-7>
10. Kaidonis G, Mills RA, Landers J, Lake SR, Burdon KP, Craig JE. Review of the prevalence of diabetic retinopathy in Indigenous Australians: Diabetic retinopathy in Australia. *Clin Experiment Ophthalmol*. diciembre de 2014;42(9):875-82.
11. Mathenge W, Bastawrous A, Peto T, Leung I, Yorston D, Foster A, et al. Prevalence and Correlates of Diabetic Retinopathy in a Population-based Survey of Older People in Nakuru, Kenya. *Ophthalmic Epidemiol*. junio de 2014;21(3):169-77.
12. Rodríguez-Poncelas A, Miravet-Jiménez S, Casellas A, Barrot-De La Puente JF, Franch-Nadal J, López-Simarro F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from retinal photographs in Catalonia (Spain). *Br J Ophthalmol*. diciembre de 2015;99(12):1628-33.
13. Alonso-Morán E, Orueta JF, Esteban JIF, Axpe JMA, González MLM, Polanco NT, et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC Public Health [Internet]*. diciembre de 2014 [citado 9 de octubre de 2018];14(1). Disponible en:

- <http://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-14-1059>
14. Thomas RL, Dunstan FD, Luzio SD, Chowdhury SR, North RV, Hale SL, et al. Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *Br J Ophthalmol.* enero de 2015;99(1):64-8.
 15. Raum P, Lamparter J, Ponto KA, Peto T, Hoehn R, Schulz A, et al. Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic Retinopathy and Maculopathy: Results from the Gutenberg Health Study. *PLoS ONE* [Internet]. 15 de junio de 2015 [citado 9 de octubre de 2018];10(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4468098/>
 16. Amador-Rosa ME. Prevalencia de Retinopatía Diabética en el Instituto Nacional del Diabético de Honduras, en el periodo Febrero-Julio 2016. *Arch Med.* 2016;12(4):7.
 17. Pascual CH. Fisiopatología de la retinopatía diabética y del edema macular. :3.
 18. Zhou Y, Wang C, Shi K, Yin X. Relation of metabolic syndrome and its components with risk of diabetic retinopathy: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* septiembre de 2018;97(38):e12433.
 19. Zhou Y, Wang C, Shi K, Yin X. Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* septiembre de 2018;97(36):e12283.
 20. Song P, Yu J, Chan KY, Theodoratou E, Rudan I. Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* [Internet]. [citado 24 de octubre de 2018];8(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5997368/>
 21. Schreur V, van Asten F, Ng H, Weeda J, Groenewoud JMM, Tack CJ, et al. Risk factors for development and progression of diabetic retinopathy in Dutch patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol (Copenh).* agosto de 2018;96(5):459-64.
 22. Rodríguez AXV. RETINOPATÍA DIABÉTICA. :10.
 23. Hugh Taylor SB. Guías clínicas para el manejo de la patología ocular del diabético [Internet]. 2017. Disponible en: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesDiabeticEyeCare2017-Spanish.pdf>
 24. Pineda Sarabia C, Zarco Vite XJ, Ruiz Morales ML. Retinopatía diabética, una complicación descuidada. *Aten Fam.* 2 de abril de 2018;25(2):83.
 25. [guiaclinicaretinopatiadiabetica2016.pdf](http://www.icoph.org/dynamic/attachments/resources/guiaclinicaretinopatiadiabetica2016.pdf) [Internet]. [citado 24 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.icoph.org/dynamic/attachments/resources/guiaclinicaretinopatiadiabetica2016.pdf>
 26. Marcelo Herrera Ricaurte EM. *Diabetes-mellitus_GPC.pdf* [Internet]. Ministerio de Salud Pública. [citado 24 de octubre de 2018]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/05/Diabetes-mellitus_GPC.pdf
 27. Sánchez-Thorin JC, Chica LG, González AL, Cristina M, Lizcano F, Ocampo HH, et al. Panel de expertos sobre la atención inicial de la retinopatía diabética. :9.
 28. Mario Delgado. [protocolo_retinopatia_diabetica_\(ref-cont\).pdf](http://www.ssmn.cl/descargas/periodista/protocolo_retinopatia_diabetica_(ref-cont).pdf) [Internet]. Servicio de Salud metropolitano norte. 2017 [citado 24 de octubre de 2018]. Disponible en: [http://www.ssmn.cl/descargas/periodista/protocolo_retinopatia_diabetica_\(ref-cont\).pdf](http://www.ssmn.cl/descargas/periodista/protocolo_retinopatia_diabetica_(ref-cont).pdf)
 29. Nicholas P. Emptage Anne L. Coleman. *Diabetic Retinopathy* [Internet]. Disponible en: <https://www.aaopt.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2017>
 30. Hector Fierro Gossman, Adriana Hernandez López. *ImssGuía de práctica clínica, Diagnostico y tratamiento de Retinopatía diabética* [Internet]. 2015 [citado 24 de octubre de 2018]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatálogoMaestro/171_GPC_RETINOPATIA_DIABETICA/Imss_171ER.pdf
 31. Do DV, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, et al. Blood pressure

control for diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev. 31 de enero de 2015;1:CD006127.

32. Corcóstegui B, Durán S, González-Albarrán MO, Hernández C, Ruiz-Moreno JM, Salvador J, et al. Update on Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy: A Consensus Guideline of the Working Group of Ocular Health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society). *J Ophthalmol.* 2017; 2017:1-10.

33. Çeliker H, Erdağı Bulut A, Şahin Ö. Comparison of Efficacy and Side Effects of Multispot Lasers and Conventional Lasers for Diabetic Retinopathy Treatment. *Turk J Ophthalmol.* enero de 2017;47(1):34-41.

34. Stewart MW. El tratamiento de la retinopatía diabética: Los recientes avances y retos pendientes. 2016;10.

35. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med.* 26 de marzo de 2015;372(13):1193-203.

.