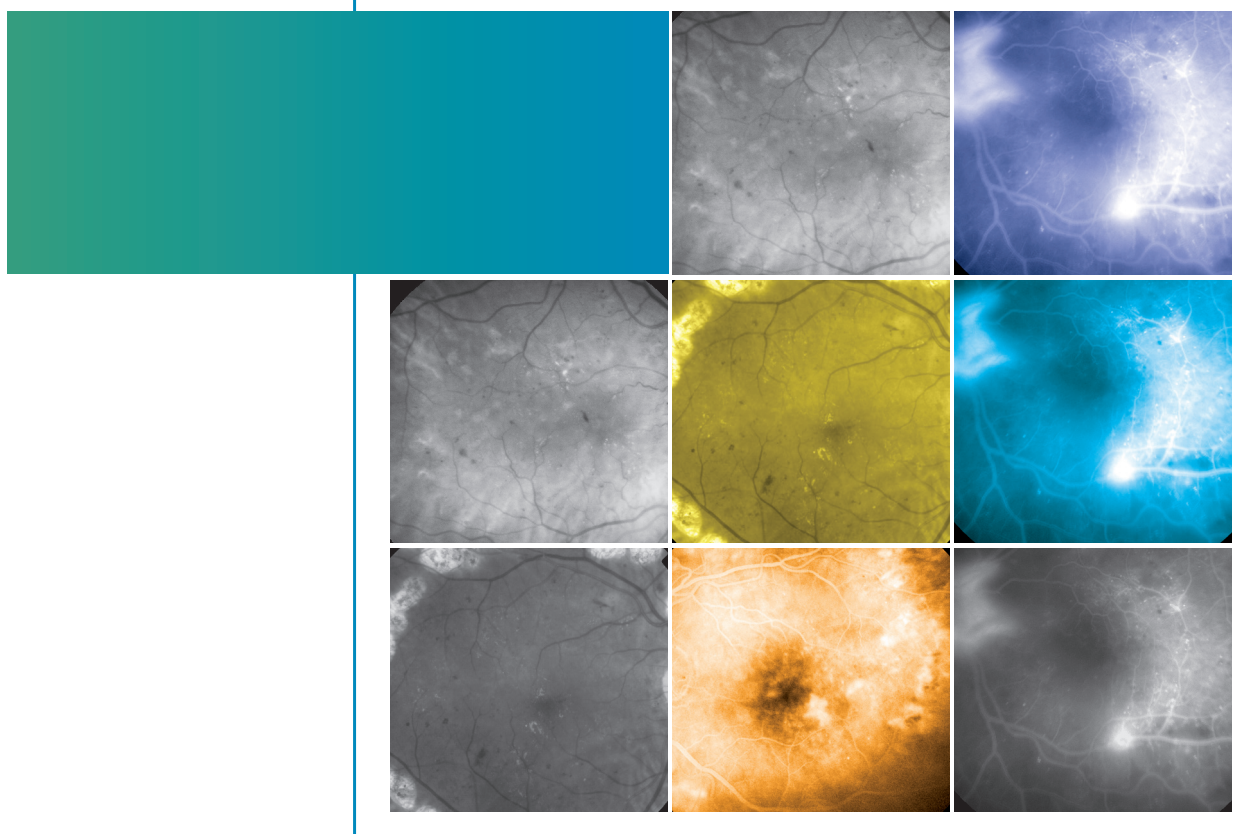




Documento de consenso para la prevención y el tratamiento de la retinopatía diabética



Autores:

Borja Corcóstegui Guraya • Santiago Durán García
María Olga González Albarrán • Cristina Hernández Pascual
José María Ruiz Moreno • Javier Salvador Rodríguez
Patricia Udaondo Mirete • Rafael Simó Canonge (coordinador)





Título:

Documento de consenso para la prevención y el tratamiento de la retinopatía diabética

Autores:

Borja Corcóstegui Guraya
José María Ruiz Moreno
Patricia Udaondo Mirete



Santiago Durán García
María Olga González Albarrán
Cristina Hernández Pascual
Javier Salvador Rodríguez
Rafael Simó Canonge (coordinador)



Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses en la elaboración de este *Documento de consenso para la prevención y el tratamiento de la retinopatía diabética*.

Depósito legal: B 24021-2016

Edición patrocinada por Laboratorios Bayer



© Copyright 2016

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y figuras de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.



Índice

ÍNDICE DE AUTORES	3
INTRODUCCIÓN	7
Epidemiología general de la diabetes y sus complicaciones	7
Fisiopatología de la retinopatía diabética y del edema macular diabético. Clasificación	8
Complicaciones de la retinopatía diabética: hemorragia vítrea, desprendimiento de retina traccional y glaucoma neovascular	11
PREVENCIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA	13
Factores de riesgo para desarrollar retinopatía diabética. La importancia del control metabólico	13
Cribado de la retinopatía diabética. Papel de la telemedicina	14
La tomografía de coherencia óptica	16
Nuevas tecnologías en el diagnóstico precoz de la retinopatía diabética	17
TRATAMIENTO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA Y SUS COMPLICACIONES	19
Control de los factores de riesgo en los diferentes estadios de la retinopatía diabética	19
Indicaciones actuales del tratamiento con láser en la retinopatía diabética	20
Tratamiento actual del edema macular diabético. Papel de los agentes antiangiogénicos y esteroides intravítreos	21
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS COMPLICACIONES DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA	22
BIBLIOGRAFÍA	23





Índice de autores

BORJA CORCÓSTEGUI GURAYA

Es fundador y director médico del Instituto de Microcirugía Ocular (IMO) en Barcelona, así como miembro del comité de la fundación de investigación del mismo centro. Además, es presidente y miembro fundador de la fundación y del consejo científico de la *European School for Advanced Studies in Ophthalmology* (ESASO) en Lugano (Suiza), vicepresidente de la fundación humanitaria *Eyes of the World* y miembro de varias asociaciones dedicadas a la subespecialidad de la retina.

Fue profesor de Oftalmología en la Universidad Autónoma de Barcelona desde 1990 y director del Departamento de Vítreo-Retina en el Hospital Vall d'Hebron (Barcelona).

Ha recibido 24 premios y distinciones. Además, es coautor de 3 libros y ha participado en más de 60 artículos como revisor externo y en 21 capítulos de libros. Asimismo, ha intervenido como director en 18 reuniones internacionales y como conferenciante en más de 520 informes y congresos.

SANTIAGO DURÁN GARCÍA

Es catedrático de Endocrinología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla y trabaja en la Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Valme (Sevilla). Asimismo, es director de la Cátedra Institucional de Diabetología de la Fundación de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla.

Ha publicado 533 trabajos científicos y ha escrito 36 capítulos de libros, así como 8 libros. También ha participado como investigador principal en 75 ensayos clínicos.

Ha formado parte de varios comités editoriales y pertenece a diversas sociedades científicas, como la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad o la Sociedad Española de Diabetes, que en el año 2007 le otorgó la medalla a la trayectoria científica. Asimismo, fue elegido presidente del Grupo Mediterráneo para el Estudio de la Diabetes (2007-2009/2009-2013).

MARÍA OLGA GONZÁLEZ ALBARRÁN

Es especialista en Endocrinología y Nutrición en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid y doctora en Medicina y Cirugía.

Asimismo, fue profesora de Endocrinología en el Centro Técnico de Oposiciones (C.T.O.) de Medicina.



Cuenta con más de 100 publicaciones científicas tanto a nivel nacional e internacional, además de 30 libros y capítulos y más de 200 comunicaciones en congresos. Ha sido ponente en más de 100 mesas redondas.

Ha recibido premios como el premio de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición otorgado en el 42.º Congreso de la SEEN por su trabajo.

CRISTINA HERNÁNDEZ PASCUAL

Es responsable de la línea de investigación en retinopatía diabética del Grupo de Investigación en Diabetes y Metabolismo del Instituto de Investigación Hospital Vall d'Hebron (VHIR) y médico adjunto del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Vall d'Hebron. Es autora de más de 150 artículos que se han publicado en revistas de alto factor de impacto y ha participado en 16 proyectos de investigación relacionados con la diabetes y, fundamentalmente, con la retinopatía diabética. Cabe destacar que es mánager científico del proyecto europeo EUROCONDOR (European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy). Este proyecto ha sido financiado por la Comisión Europea (HEALTH-2011-FP7-278040) para realizar el primer ensayo clínico en el que se evalúan agentes neuroprotectores administrados en forma de colirio para el tratamiento de los estadios incipientes de la retinopatía diabética.

La Dra. Hernández ha sido reconocida con el Premio de Investigación Clínica para jóvenes investigadores, otorgado por la Sociedad Española de Diabetes.

JOSÉ MARÍA RUIZ MORENO

Es profesor de Oftalmología en la Universidad de Castilla-La Mancha y director de la Escuela Internacional de Doctorado de la misma universidad. Además, es director médico del Instituto Europeo de la Retina Baviera y jefe clínico de la Unidad Clínica Retina (UCRA) de Albacete. Actualmente es el presidente de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV).

- 4 Es el principal investigador de varios ensayos clínicos que estudian los agentes antiangiogénicos en el caso de la degeneración macular asociada a la edad, edema macular diabético y edema macular de otras etiologías. Ha publicado 169 artículos en revistas con revisión científica externa y con factor de impacto, es corredactor de 10 libros internacionales, autor de 61 capítulos de libros internacionales y miembro de numerosas sociedades oftalmológicas internacionales, como la American Academy of Ophthalmology, la European Society of Retina Specialists (Euretina), la European Association for Vision and Eye Research (EVER), la SERV y la Sociedad Española de Oftalmología (SEO).

JAVIER SALVADOR RODRÍGUEZ

Es profesor titular de Endocrinología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra, así como consultor y director del Departamento de Endocrinología y Nutrición de la Clínica Universidad de Navarra (Pamplona).

Colaboró como miembro de investigación clínica en el Department of Medicine de la Welsh National School of Medicine (Health Hospital) en Cardiff (Gran Bretaña), bajo la dirección del Prof. Reginald Hall, durante los años 1982 y 1983.



Fue presidente de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición de 2011 a 2014, y en la actualidad es presidente de la Fundación de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición desde el año 2014. Además, desde el 2015 es presidente de la Comisión Nacional de la Especialidad de Endocrinología y Nutrición.

Entre sus temas de interés destacan la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y la neuroendocrinología clínica.

RAFAEL SIMÓ CANONGE (coordinador)

Es director del Grupo de Investigación en Diabetes y Metabolismo del Instituto de Investigación Hospital Vall d'Hebron (VHIR), jefe de sección del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Vall d'Hebron y profesor titular de Medicina-Endocrinología de la Universidad Autónoma de Barcelona. El grupo de investigación que dirige pertenece al CIBERDEM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas).

El Prof. Simó es autor de más de 200 artículos, principalmente en el campo de la retinopatía diabética, que se han publicado en revistas de alto factor de impacto, y de 12 capítulos de libro. Ha participado en 28 proyectos de investigación en diabetes (22 relacionados con la retinopatía diabética). Además, es el coordinador del consorcio EUROCONDOR (constituido por 19 instituciones de ocho países), que ha sido financiado por la Comisión Europea (HEALTH-2011-FP7-278040) para realizar el primer ensayo clínico en el que se evalúan agentes neuroprotectores administrados en forma de colirio como tratamiento de los estadios incipientes de la retinopatía diabética.

Asimismo, es vicepresidente del European Association for the Study of Diabetes Eye Complications Study Group (EASDec) y es reconocido internacionalmente debido a sus contribuciones en el campo de las complicaciones de la diabetes y, en especial, de la retinopatía diabética. Entre otros reconocimientos, ha sido galardonado con el Premio Rodríguez Miñón (2008), otorgado por la Sociedad Española de Diabetes, por su trayectoria científica; con el Premio Dr. Josep Trueta (2011), otorgado por la Academia de Ciencia Médicas de Cataluña y Baleares, por sus contribuciones innovadoras en el área de la Biomedicina; y con el Premio a la trayectoria científica de un grupo de investigación (2015), otorgado por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

PATRICIA UDAONDO MIRETE

Es directora, cofundadora y jefa del Departamento de Retina de la Clínica Aiken Oftalmología en Valencia. Además, forma parte del equipo de retina medicoquirúrgico del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Ha sido profesora de Enfermería Oftalmológica y ha trabajado como profesora asociada en la Universidad CEU Cardenal Herrera de Valencia. También ha participado como conferenciante invitada en numerosos congresos y es autora y revisora de diversas e importantes revistas de oftalmología.

En la actualidad, sigue dedicándose a la investigación de métodos para la prevención o el control de la progresión de diversas enfermedades oculares (degeneración macular, enfermedades vasculares oculares, síndrome de la tracción vitreoretiniana y las manifestaciones oculares de la diabetes).







Documento de consenso para la prevención y el tratamiento de la retinopatía diabética

INTRODUCCIÓN

Epidemiología general de la diabetes y sus complicaciones

La diabetes mellitus es la mayor urgencia en salud en todo el mundo del siglo XXI. Además de la estimación de 415 millones de personas adultas afectas de diabetes en el momento actual, se calcula que existen 318 millones con alteración de la tolerancia a la glucosa, lo que supone un claro riesgo para el desarrollo de diabetes franca en el futuro próximo¹. Las previsiones para el año 2040 de la International Federation of Diabetes cifran un total de 642 millones de diabéticos a escala mundial, con una previsible carga abrumadora de la enfermedad especialmente preocupante en los segmentos poblacionales más extremos, es decir, la gente joven y los ancianos^{1,2}. Asimismo, el aumento de la diabetes tendrá consecuencias más devastadoras para quienes, por otra parte, pertenecen a países de ingresos medios y bajos, donde en la actualidad viven cuatro de cada cinco diabéticos en el mundo^{1,3}. Por otro lado, uno de los objetivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las enfermedades no transmisibles es detener en el año 2025 el aumento de la prevalencia de diabetes en adultos a valores de 2010, pero un análisis reciente basado en 751 estudios de base poblacional que incluía a 4 372 000 adultos de 200 países ha revelado que solo 9 países en el caso

de los varones, y 25 en el de las mujeres, todos ellos pertenecientes al mundo occidental, tienen un 50 % o más de probabilidades de lograr esta meta⁴.

Estos alarmantes datos inciden, aún más si cabe, en las posibles consecuencias de las numerosas complicaciones derivadas de la enfermedad. Según la definición de la OMS, la diabetes es una alteración metabólica principalmente caracterizada por una elevación de la glucemia y por complicaciones microvasculares y cardiovasculares que aumentan de manera sustancial la morbilidad y la mortalidad y reducen la calidad de vida⁵. Bajo el término de complicaciones se agrupa un conjunto de procesos causados a largo plazo por las alteraciones metabólicas de la diabetes (en esencia, la hiperglucemia). Desde una perspectiva tradicional las complicaciones crónicas de la diabetes se han clasificado en microangiopáticas o específicas de la enfermedad (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética) y macroangiopáticas (equivalente a la ateromatosis).

La relación causal de la hiperglucemia en la génesis de las complicaciones de la diabetes es evidente. Los estudios clásicos, como el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) para la diabetes tipo 1 (dependiente de insulina) en 1993⁶ y el UKPDS (United Kingdom Diabetes Study) para la diabetes tipo 2 (no dependiente de insulina) en 1998⁷, ya demostraron la efectividad del tratamiento precoz intensivo con el

control estricto de la glucosa para retrasar el inicio y enlentecer la progresión de las complicaciones microvasculares. Sin embargo, algunos aspectos de los mecanismos etiopatogénicos siguen siendo motivo de controversia, como el hecho de que ciertos estudios epidemiológicos revelen que algunos pacientes no desarrollen complicaciones sea cual sea el grado de control glucémico⁸. De hecho, se ha estimado que la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) solo explica como máximo un 14 % de la tasa de aparición de retinopatía diabética (RD)⁹. Esto significa que la hiperglucemia no es el único factor causante de las complicaciones, por lo que se requieren más estudios para definir el modo en que otros factores (hipertensión, dislipemia, cambios hemorreológicos), y en particular la carga genética, condicionan la gravedad y la evolución de la RD.

La prevalencia de la RD aumenta con la duración de la diabetes, con una tasa global de hasta un 30 % y con un 10 % de pacientes con riesgo alto de afectación visual grave¹⁰. El edema macular diabético (EMD) es una forma de RD más frecuente en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que afecta aproximadamente al 7,5 % de la población diabética y constituye el motivo principal de ceguera entre los adultos en edad laboral en los países industrializados¹¹.

8

La RD supone la primera causa de ceguera en España entre la población en edad laboral. El estudio Dia@bet.es ha demostrado que la prevalencia de diabetes en la población española es del 13,8 % y, en la mitad de los casos, esta era desconocida por parte del paciente^{12,13}. Dadas las previsiones del incremento de la diabetes en los próximos años, la discapacidad visual debida a la RD y al EMD continuará siendo un problema relevante de salud con un aumento exponencial en el futuro. Ello dibuja un escenario sombrío por el impacto en la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes, así como por las repercusiones en la carga de trabajo y el coste económico para el sistema sanitario.

Por otra parte, las complicaciones microvasculares se interrelacionan y, aunque su expresión en los diferentes tejidos sea distinta, la presencia de una alteración microangiopática en uno de ellos debe implicar la búsqueda activa en los otros¹⁴. Así, por ejemplo, la detec-

ción de RD orientará al clínico a clasificar la presencia de microalbuminuria en un paciente diabético como una nefropatía diabética incipiente, mientras que este diagnóstico sería cuestionable en ausencia de RD. Por otra parte, la presencia de nefropatía diabética aumenta la probabilidad de progresión de la RD¹⁵. Asimismo, las complicaciones microvasculares son un signo de alerta por la probable coexistencia con complicaciones macrovasculares y su impacto como factor predictor de eventos cardiovasculares y mortalidad^{16,17}.

Fisiopatología de la retinopatía diabética y del edema macular diabético. Clasificación

La RD es la complicación más frecuente de la diabetes y se debe a una alteración progresiva de los vasos de la retina. La afectación del sistema microvascular de la retina se produce en mayor o menor grado en todos los pacientes con diabetes durante el curso de la enfermedad, aunque se necesita un período mínimo de cinco a diez años de hiperglucemia mantenida para que comiencen a manifestarse las lesiones microangiopáticas. La afectación microvascular de la mácula origina el EMD, una de las complicaciones más graves que afectan a la visión.

En la etiopatogenia de la RD interviene la hiperglucemia *per se* y las vías metabólicas directamente relacionadas con ella, tales como: vía de los polioles, vía de la hexosamina, vía del diacilglicerol-proteincinasa C y el acúmulo de productos avanzados de la glucación. Además, la inflamación, la alteración de la autorregulación y los cambios hemorreológicos también desempeñan un papel patogénico importante. Todas estas noxas lesionarán 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 [BHR] interna). La pérdida de pericitos será fundamental para la formación de microaneurismas, que son dilataciones saculares con facilidad para sangrar y producir pe-



queñas hemorragias. La membrana basal, aunque engrosada, es disfuncional y presentará una permeabilidad aumentada, lo que, junto con la ruptura de las TJ, permitirá la extravasación del contenido intravascular al espacio intersticial. La traducción clínica será el engrosamiento de la retina y la presencia de exudados duros. Este estadio se conoce como RD de base (*background*) o RD no proliferativa (RDNP) (figura 1).

En estadios más avanzados, la lesión endotelial se agrava y se producirá una pérdida de células endoteliales. Los capilares sin endotelio son estructuras especialmente proclives a la trombosis. Además, se ocasionará el fenómeno de la leucostasis, es decir, la adhesión irreversible del leucocito al endotelio o a la membrana basal del capilar denudado de células endoteliales, lo que puede ocluir la luz del capilar. En estos estadios pueden apreciarse en el examen oftalmoscópico exudados blandos o algodinosos, que reflejan las áreas de retina infartadas y anomalías en la microcirculación intrarretiniana. Todos estos elementos constituyen la denominada RD preproliferativa (figura 2).

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, de entre los que cabe destacar el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por su denominación en inglés *vascular endothelial growth factor*), serán fundamentales para iniciar la angiogénesis. Esta etapa final se conoce como RD proliferativa (RDP) y se caracteriza desde el punto de vista clínico por la presencia de neovasos (figura 3). Estos neovasos tienen tropismo hacia la hialoides posterior del cuerpo vítreo, donde se anclan y, tras fibrosis, pueden producir un desprendimiento de retina por tracción. También, dada su fragilidad, pueden sangrar y ocasionar hemorragias masivas en el interior del humor vítreo.

Respecto a la etiopatogenia del EMD, se sabe que para que se instaure es necesario que exista una ruptura de la BHR. De hecho, existen dos BHR: la

Figura 1. Retinopatía diabética no proliferativa

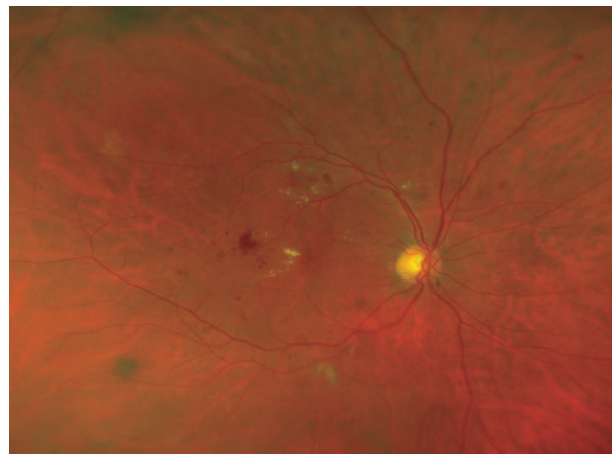


Figura 2. Retinopatía diabética preproliferativa

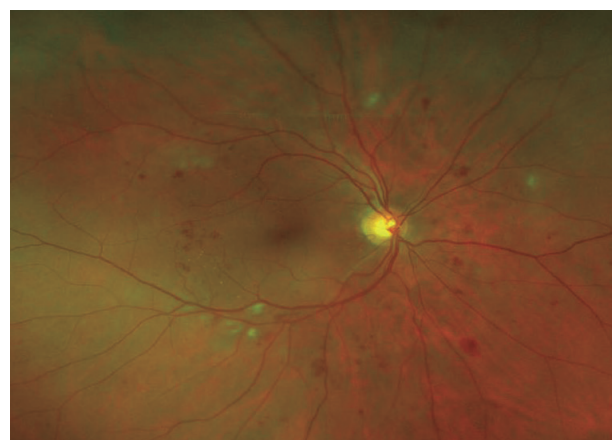
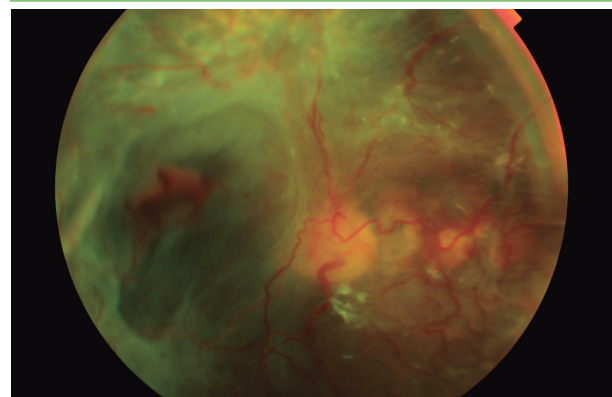


Figura 3. Retinopatía diabética proliferativa con desprendimiento de retina traccional



interna, que está formada por las TJ de las células endoteliales, y la externa, que está formada por el epitelio pigmentario de la retina, cuyas células también está unidas por TJ. La alteración de cualquiera de estos dos sistemas de barrera provocará la extravasación del contenido intravascular, con el consiguiente aumento de la presión oncótica intersticial debido al acúmulo de proteínas, que será clave para iniciar los acontecimientos que conducirán al EMD. Existen dos factores esenciales en la patogenia del EMD: el VEGF, y las citocinas proinflamatorias.

Neurodegeneración

Clásicamente se ha considerado que la RD es una enfermedad de la microcirculación de la retina. Sin embargo, cada vez hay más evidencias que sugieren que la neurodegeneración retiniana es un evento temprano en la patogénesis de la RD y participa en el desarrollo de la microangiopatía^{18,19}. Así, las principales características de la neurodegeneración retiniana (apoptosis y activación glial) se han descrito en las retinas que no presentaban alteraciones microvasculares^{20,21}. En la actualidad se acepta que la afectación de la unidad neurovascular es esencial en los estadios

iniciales de la RD²². La neurodegeneración de la retina produce anomalías funcionales, tales como la pérdida de la discriminación cromática y de la sensibilidad al contraste. Estas alteraciones pueden detectarse mediante estudios electrofisiológicos en pacientes con diabetes sin alteraciones en el examen fundoscópico¹⁸. El concepto de que la neurodegeneración ejerce un papel en la patogenia de la enfermedad tiene implicaciones terapéuticas^{18,23}. En este sentido, el primer ensayo clínico que ha utilizado agentes neuroprotectores para intentar prevenir la RD o retrasar su progresión ya ha finalizado (EUDRACT número 2012-001200-38), pero los resultados aún están pendientes de publicación.

Clasificación

El Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)^{24,25}, el mayor estudio prospectivo llevado a cabo hasta la fecha en RD, ha proporcionado una uniformidad de criterios para la terminología y clasificación de la RD y del EMD. La RD se clasifica en dos estadios básicos: RDNP y RDP. La RDNP se divide, a su vez, en tres estadios de gravedad: leve, moderada y grave (tabla 1). Por otra parte, según el ETDRS,

TABLA 1. Clasificación internacional de la retinopatía diabética

Gravedad	Examen del fondo de ojo
Ausencia de RD	Normal
RDNP	
Leve	Solo microaneurismas
Moderada	Más que solo microaneurismas, pero menos que en la RDNP grave
Grave	Definición en Estados Unidos Cualquiera de los siguientes (regla 4:2:1) y sin signos de RDP: - Hemorragias graves intrarretinianas y microaneurismas en cada 1 de los cuadrantes - Rosarios venosos en 2 o más cuadrantes - AMIR en 1 o más cuadrantes Definición internacional Cualquiera de los siguientes y sin signos de RDP: - Hemorragias intrarretinianas (> 20) en cada 1 de los cuadrantes - Rosarios venosos en 2 o más cuadrantes - AMIR en 1 o más cuadrantes
RDP	1 o ambos de los siguientes: - Presencia de neovasos retinianos - Hemorragia vítrea/prerretiniana

AMIR: anomalías microvasculares intrarretinianas; RD: retinopatía diabética; RDNP: retinopatía diabética no proliferativa; RDP: retinopatía diabética proliferativa.

el EMD se divide en dos categorías: edema macular aparentemente ausente y edema macular aparentemente presente. En presencia de edema macular y en función de la proximidad al centro de la mácula (fóvea), se clasifica en tres grados de gravedad (leve, moderado y grave) (tabla 2). Dichas clasificaciones han sido aceptadas por la American Academy of Ophthalmology y pueden consultarse en su actualización de 2016²⁶. Por otra parte, el EMD clínicamente significativo se valora en un radio de 500 μ alrededor de la fóvea. Es importante recordar que la agudeza visual (AV) no forma parte de la definición de edema macular. Se considera que existe un edema macular clínicamente significativo cuando se cumplen los tres requisitos siguientes: engrosamiento retiniano dentro de 500 μ del centro de la fóvea, exudados duros dentro de 500 μ del centro de la fóvea si se asocia a un engrosamiento macular adyacente, y un área de engrosamiento retiniano del tamaño de al menos un área del disco, parte de la cual está a menos de un diámetro papilar del centro de la fóvea.

Según la morfología de la mácula por tomografía de coherencia óptica (TCO), el EMD se clasifica en espongiiforme, quístico y con desprendimiento del neuroepitelio (figura 4). La presencia en la TCO de una hialoides engrosada, hiperreflectiva y tensa sugiere un EMD traccional. Desde el punto de vista de las imágenes que proporciona la angiografía fluoresceínica (AGF), el EMD se puede clasificar en focal (o multifocal), difuso, isquémico y mixto (tabla 3).

Complicaciones de la retinopatía diabética: hemorragia vítrea, desprendimiento de retina traccional y glaucoma neovascular

Las principales complicaciones oculares de la RD que pueden conducir a la ceguera son la hemorragia vítrea, el desprendimiento de retina traccional y el glaucoma neovascular.

Hemorragia vítrea

La aparición de hemorragias en el vítreo es habitual en el paciente diabético con RDP. Los neovasos que surgen en la papila o en las arcadas vasculares

TABLA 2. Clasificación internacional del edema macular diabético

Localización del engrosamiento	- Focal - Difuso
Aspecto biomicroscópico	- Clínicamente significativo - Clínicamente no significativo
Escala internacional de gravedad	- Edema macular ausente - Edema macular presente: - Leve - Moderado - Grave

Figura 4. Edema macular diabético

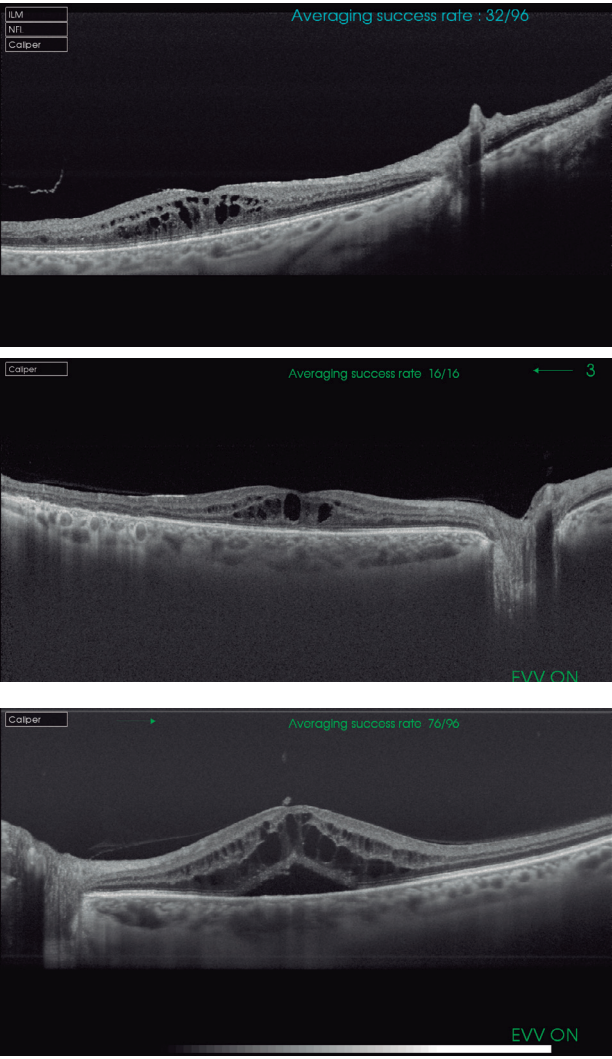


TABLA 3. Clasificación angiográfica del edema macular diabético

Focal-multifocal	Área bien definida de difusión procedente de microaneurismas individuales o asociados. Más del 67 % del área se asocia a microaneurismas (multifocal)
Difuso	Hiperfluorescencia de difusión tardía ≥ 2 diámetros de disco con afectación foveal, de la cual menos del 33 % está asociada a un microaneurisma. Hay un aumento de permeabilidad de toda la red capilar perifoveal
Isquémico	Edema macular con cierre de capilares perifoveales con aumento de la zona avascular foveal ($\geq 100 \mu$). Área de no perfusión dentro de 1 diámetro de disco del centro de la fovea, con rotura del anillo capilar perifoveal en el borde de la zona avascular foveal
Mixto	Combinación de algunos de los hallazgos anteriores

son frágiles y se rompen con facilidad al contraerse el tejido fibroso que los acompaña o bien con los movimientos del vítreo. Asimismo, la contracción del vítreo por degeneración secundaria a la edad conlleva el desprendimiento de sus anclajes en la retina. Los vasos sanguíneos afectados por la microangiopatía diabética presentes a la altura de las arcadas tiene mayor facilidad de rotura y sangrado masivo a la cavidad vítrea. Es común la aparición de hemorragias en la cavidad vítrea tras episodios de hipoglucemia. Estos se producen con frecuencia de forma nocturna y el paciente se despierta con pérdida de visión por la presencia de hemorragia en el vítreo.

Una forma de hemorragia vítrea es la presencia de sangre entre la cara posterior del vítreo y la retina a la altura de la mácula, donde puede observarse un nivel superior plano y otro inferior convexo, debido a la forma del acúmulo de sangre en la parte posterior del vítreo. Con frecuencia existe hemorragia en el espacio subhialoideo, cuya presencia se pone de manifiesto únicamente mediante ultrasonidos. La sangre en el vítreo suele reabsorberse con el paso de las semanas, pero en muchos casos hay que efectuar una acción quirúrgica para solventar este problema (vitrectomía)²⁷.

Desde el punto de vista clínico, la hemorragia intra-vítrea se manifiesta por una pérdida de visión brusca en forma de una sombra que se mueve o miodesopsias (cuerpos flotantes). La pérdida de AV es evidente cuando se compara la visión de ambos ojos. Frente a esta situación se debe derivar al paciente al oftalmólogo.

Desprendimiento de retina traccional

En los pacientes que desarrollan una RDP, el crecimiento de los neovasos se acompaña de tejido fibrogliol, el cual les da soporte. Este tejido se forma en la misma zona donde aparecen los neovasos, las arcadas vasculares y la papila. El tejido fibrogliol tiene tendencia a contraerse con el paso de tiempo y, al hacerlo, dará lugar a la tracción de la retina, levantándola y provocando su desprendimiento. Dado su origen, dicho desprendimiento se denomina traccional, debido a la tracción ejercida por el tejido fibrogliol.

Este tipo de desprendimiento de retina es diferente al regmatógeno, de modo que el desprendimiento traccional de la retina debido a tracción por el tejido fibrogliol difiere del desprendimiento de retina secundario a la formación de un desgarró o agujero en la retina por tracción producida por el vítreo. En el caso del desprendimiento de tipo traccional, las miodesopsias abundantes que aparecen en el momento de formarse el agujero retiniano y desprenderse el vítreo están ausentes.

Glaucoma neovascular

Una complicación muy grave de la RD es la aparición de neovasos en el iris, sobre todo en la unión entre el iris y la córnea, el denominado ángulo camerular. En esta zona es donde se produce el flujo del humor acuoso en los sujetos normales. Su obstrucción por los neovasos y por el tejido fibrogliol que los acompaña dará lugar a un acúmulo de humor acuoso, con el subsiguiente aumento de la presión intraocular, que puede alcanzar cifras muy elevadas (> 50 mmHg).



Asimismo, los neovasos van a trasudar factores inflamatorios al humor acuso, que, junto con el incremento de la presión ocular, darán lugar a la aparición de dolor intenso. El glaucoma neovascular no controlado es una causa de ceguera irreversible por atrofia del nervio óptico, secundaria al aumento tensional.

El glaucoma neovascular aparece en todos aquellos pacientes en los que existe un predominio de isquemia retiniana importante no tratada, o sea, en pacientes con RD grave o RDP. En ellos, además de los hipotensores oculares y antiinflamatorios tópicos, la fotocoagulación con láser suele ser el tratamiento indicado.

PREVENCIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

Factores de riesgo para desarrollar retinopatía diabética. La importancia del control metabólico

Existen diferentes factores de riesgo de la RD bien documentados que pueden contribuir a la progresión más rápida de la RD. Los más importantes son la duración de la diabetes, el mal control glucémico y la hipertensión arterial²⁸. Asimismo, las hipoglucemias desempeñan un papel como elemento que puede precipitar una hemorragia intravítrea en los pacientes con RDP o agravar la RD preproliferativa. En este sentido, cabe mencionar que algunos tratamientos antidiabéticos elevan el riesgo de hipoglucemia (sulfonilureas, glinidas, insulina, etc) y otros no lo modifican (metformina, glitazonas, acarbosa, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2).

El tiempo de evolución de la enfermedad es el principal factor de riesgo para desarrollar una RD: es decir, a mayor tiempo de duración de la diabetes, mayor es la prevalencia de la RD²⁹. Así, después de 20 años del diagnóstico de diabetes, prácticamente el 100 % de los pacientes con diabetes tipo 1 y el 60 % de los pacientes con diabetes tipo 2 presentan RD. Es muy poco corriente encontrar signos de RD en la diabetes tipo 1 antes de los 2-5 años del diagnóstico³⁰. Sin

embargo, en la diabetes tipo 2 se pueden observar grados variables de RD en el momento del diagnóstico porque en este tipo de diabetes es difícil establecer con exactitud el momento de inicio de la enfermedad.

El control metabólico de la enfermedad es muy importante para evitar la progresión de la RD. De este modo, la optimización del control glucémico reduce el riesgo de RD y, por consiguiente, de pérdida de visión³¹.

La hipertensión arterial también es un conocido factor de riesgo en la progresión de la RD. Se recomienda que la presión arterial sistólica se mantenga por debajo de los 130 mmHg y la diastólica por debajo de 80 mmHg. En un estudio de la prevalencia global de la diabetes, con datos agregados de 35 estudios de 22 896 pacientes con diabetes, las cifras de prevalencia aumentaban en función de la duración de la diabetes, las cifras de HbA_{1c} y los valores de presión arterial, y eran, asimismo, superiores en pacientes con diabetes tipo 1 que en pacientes con diabetes tipo 2³⁰.

El tipo de diabetes y la necesidad de tratamiento con insulina también son factores predictores de RD. En general, los sujetos con diabetes tipo 1 muestran una frecuencia de RD superior a los sujetos con diabetes tipo 2 y, además, las formas de RD son más graves (esto es, RDP). Como ya se ha mencionado, en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 es más frecuente el EMD y los que necesitan tratamiento con insulina presentan porcentajes más altos de RD que aquellos con el mismo tipo de diabetes que no precisan la administración de insulina³⁰. En este caso, por ejemplo, los porcentajes de RD pueden variar del 85 % para los dependientes de insulina al 58 % para los no dependientes con una evolución de más de 15 años de la enfermedad.

La dislipemia también se ha descrito como un factor que favorece la RD, aunque los resultados no son del todo concluyentes³².

Otros factores de riesgo descritos son la pubertad³³, el embarazo³⁴, la nefropatía diabética^{35,36} y la obesidad³⁷.

La vigilancia y el control de todos los factores de riesgo arriba mencionados, así como de la progresión de

la propia RD, son medidas indispensables para evitar al máximo la pérdida de visión. Una estrategia recomendada para el control de la RD se expone en la tabla 4.

Cribado de la retinopatía diabética. Papel de la telemedicina

El diagnóstico precoz de la RD es la mejor estrategia para evitar o retrasar la pérdida de visión y reducir los costes asociados a ella, y permite aplicar procedimientos terapéuticos que pueden evitar la progresión a la ceguera, si se realiza un buen control metabólico y de los factores de riesgo cardiovascular. Aunque la exploración periódica del fondo de ojo a todos los pacientes con diabetes es una intervención recomendada internacionalmente para prevenir y tratar de manera precoz las lesiones retinianas antes de que haya pérdida de AV y a pesar de que en la gran mayoría de las comunidades autónomas de nuestro país existen actividades protocolizadas o programas de cribado de RD, diversos estudios han demostrado que solo un pequeño porcentaje de pacientes con diabetes tenía realizado un fondo de ojo con la periodicidad recomendada y alrededor de la mitad no tenía registrada en su historia clínica ninguna exploración de fondo de ojo³⁸. Estos datos podrían explicarse por las dificultades propias de la técnica de exploración retiniana con oftalmoscopio directo, que requiere dilatación pupilar farmacológica, habilidad por parte del profesional y tiempo suficiente para su realización. Sin embargo, existe una tecnología, la retinografía no midriática (RNM), que ha demostrado gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la RD, así como una buena relación coste-efectividad³⁹. Su disponibilidad

en los centros de salud facilita la exploración del fondo de ojo y proporciona mayor accesibilidad, equidad y satisfacción para los pacientes, al evitar desplazamientos innecesarios y reducir tiempos de espera. En general, no precisa dilatación farmacológica y permite fotografiar la retina con una mínima dilatación pupilar (3 mm). Las imágenes generadas se cargan en el ordenador, donde se almacenan y se pueden transferir del médico de familia al oftalmólogo de manera ágil.

En nuestro país, la Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud (2006) recomienda el diagnóstico precoz, cribado, seguimiento, tratamiento y control adecuados de las complicaciones crónicas de la diabetes, y promueve la cooperación clínicoasistencial entre los profesionales implicados, mediante protocolos consensuados y medidas de coordinación multidisciplinaria para su abordaje⁴⁰.

Respecto al cribado de la RD, existen diferentes estudios que proporcionan evidencias para modificar la frecuencia de su realización en función del estadio de la RD. En un estudio de una cohorte dinámica de 20 686 sujetos con diabetes tipo 2 sin RD en el momento del primer examen en los que se efectuó una retinografía anual (hasta 14 veces) entre 1990 y 2006, estos tenían un bajo riesgo de desarrollo de RD preproliferativa y muy bajo de progresión a RDP o maculopatía después de cinco años de seguimiento. Por el contrario, los sujetos con RDNP incipiente al inicio del estudio tenían cinco veces más probabilidades de desarrollar RD preproliferativa, RDP o maculopatía que aquellos sin RD al comienzo del estudio⁴¹. Por este motivo, los intervalos de los controles oftalmológicos podrían espaciarse a dos años en sujetos sin RD al

TABLA 4. Estrategia recomendable para el control de la retinopatía diabética

Actuación recomendada:

- El médico (por ejemplo, el médico de familia) tiene experiencia en el examen del fondo de ojo: práctica sistemática a los diabéticos en cada consulta, con remisión al oftalmólogo al menos una vez al año
- El médico carece de experiencia en el examen del fondo de ojo: remisión de los pacientes al oftalmólogo a partir de los 5 años del diagnóstico de diabetes tipo 1 e inmediatamente después del diagnóstico de diabetes tipo 2
- Aumento de vigilancia en situaciones de riesgo: hipertensión arterial, proteinuria, dislipemia, embarazo, etc.
- Control metabólico de la diabetes lo más estricto posible
- Tratamiento de la hipertensión arterial asociada
- Estilo de vida saludable, dieta y ejercicio físico
- Evitar tóxicos (tabaco, alcohol)



inicio del cribado. Otros estudios también han demostrado que la estrategia de cribado bienal es segura y coste-efectiva para pacientes con diabetes que no han desarrollado RD^{42,43}. Por tanto, parece adecuado efectuar una RNM cada dos años en pacientes sin lesiones de RD⁵. Sin embargo, sería aconsejable mantener la frecuencia anual en aquellos con un mal control de la diabetes ($HbA_{1c} > 8\%$) o de larga duración de la enfermedad (más de 10 años).

La periodicidad de las pruebas de cribado para los pacientes con diabetes tipos 1 y 2 se detalla en la tabla 5. Respecto al material de uso, hay que efectuar una RNM en los 45° centrales para cada ojo. La realización de dos retinografías, una centrada en la mácula y la otra en el lado nasal de la papila, aumenta la sensibilidad y especificidad de la prueba, pero la decisión dependerá del criterio del profesional. Para los ensayos clínicos, el patrón de oro es la cámara estereoscópica de 7 campos. Asimismo, hay que medir la AV con tablas optométricas tipo Snellen o ETDRS y valorar la corrección con estenopeico en caso de su disminución para determinar si la pérdida de la AV se puede deber a un problema de refracción. En pacientes con diabetes de larga evolución que presentan miosis pupilar refractaria a la oscuridad por la neuropatía anatómica y pérdida de los reflejos pupilares, es conveniente dilatar la pupila para llevar a cabo la retinografía.

Es importante una formación reglada para todos los profesionales sanitarios que participan en la realización y en la lectura de las imágenes de la retina. Además de los oftalmólogos, en la actualidad suelen efectuar retinografías los médicos de familia, los optometristas y el personal de enfermería. Cada región sanitaria debería elegir al profesional que le convenga en función de sus características. En cualquier caso, los circuitos deben ser claros y consensuados para usar la telemedicina y registrar las imágenes en la historia clínica del paciente. Tras la obtención de las imágenes, estas se han de enviar de manera telemática al médico que ha hecho la derivación para la práctica de la RNM o al profesional responsable del paciente. La eficacia del cribado aumenta en gran medida cuando tanto la realización como la interpretación de las retinografías recaen en Atención Primaria, y se derivan solo al oftalmólogo (por vía telemática) aquellas retinografías dudosas para el médico de familia o claramente patológicas.

Las recomendaciones de controles oftalmológicos en pacientes con RD en función de las complicaciones y los grados de RD⁴⁴ se presentan en la tabla 6.

Por último, hay que destacar la importancia del tratamiento precoz y coordinado entre médicos de familia, endocrinólogos y oftalmólogos, y hacer hincapié en la necesidad de potenciar la historia clínica compartida, de crear un circuito *online* claro y común entre los

TABLA 5. Periodicidad de las pruebas de cribado de la retinopatía diabética

Recomendación	Tipo de diabetes	Acción
Inicio del cribado	Tipo 1	• A los 5 años del diagnóstico • En mayores de 15 años
	Tipo 2	• En el momento del diagnóstico
	Embarazo en una mujer diabética	• Antes de terminar el primer trimestre
Periodicidad del cribado	Tipo 1	• Anual
	Tipo 2 sin signos de RD, buen control metabólico y corta duración de la diabetes	• Cada 2 años
	Tipo 2 sin signos de RD, mal control metabólico o > 10 años de evolución	• Cada año
	Tipo 2 y RDNP leve	• Cada año

RD: retinopatía diabética; RDNP: retinopatía diabética no proliferativa.



TABLA 6. Recomendaciones de controles oftalmológicos en pacientes con retinopatía diabética en función del grado y de las complicaciones

Grado de RD	Periodicidad del control
RDNP	
Leve	
EMD	
Presente	Cada 3-4 meses
Ausente	Cada 12 meses
Moderada	
EMD	
Presente	Cada 3-4 meses
Ausente	Cada 6-12 meses
Grave	
EMD	
Presente	Cada 3-4 meses
Ausente	Cada 6 meses
RDP	Cada 3 meses

EMD: edema macular diabético; RD: retinopatía diabética; RDNP: retinopatía diabética no proliferativa; RDP: retinopatía diabética proliferativa.

16

distintos profesionales implicados, de intensificar la formación en Atención Primaria en el manejo e interpretación de los resultados de los retinógrafos y de establecer un protocolo para el uso de estos instrumentos en Atención Primaria. La colaboración interprofesional para la prevención y el tratamiento precoz de la RD redundará en un claro beneficio para la calidad de vida del paciente, así como en un notable ahorro económico, basado en una buena política de seguimiento coordinado entre centros de Atención Primaria y oftalmólogos, si se tiene en cuenta que el coste sanitario de un paciente con RD es el doble que el de uno sin esta patología.

En la tabla 7 se especifican los criterios y el nivel de urgencia para que se remita al paciente con RD al oftalmólogo.

La tomografía de coherencia óptica

La TCO es un método no invasivo que permite obtener imágenes de alta resolución de la retina de forma similar a la ecografía pero usando luz, en lugar de sonido, en muy poco tiempo. Al permitir profundizar en los tejidos, a diferencia de la retinografía o la angiografía, aporta información de las diferentes capas de la retina, así como de la coroides, el vítreo y la interfase vítreo-retina, y cada vez con mayor resolución gracias a los avances en el procesamiento (detector), la captación de imágenes (puede llegar hasta los 100 000 scans por segundo) y la longitud de onda de la luz que atraviesa el ojo (figura 5). Todo esto permite evaluar al paciente diabético de forma rápida e inocua y aportar mucha información, por lo que se ha convertido en el patrón de oro para el diagnóstico y seguimiento del paciente con EMD; esto no significa que se deba dejar de realizar otras pruebas exploratorias, como el fondo de ojo o la AGF, cuando sea necesario.

La información que se extrae actualmente de la TCO es mucha y de gran utilidad para evaluar el edema macular y orientar, por un lado, el pronóstico visual (por ejemplo, puede ser peor en casos donde las capas externas de la retina estén muy afectadas aunque el edema central no sea muy grande) y, por otro, el tratamiento. En el caso del tratamiento, puede ayudar a decidir si la mejor solución es quirúrgica si existe una importante tracción del vítreo que puede ser causante de la recidiva o persistencia del edema macular (figuras 6 y 7) o si el abordaje inicial debe hacerse con terapia intravítrea (figura 8); en ambos casos se podrá valorar la eficacia a corto y largo plazo al comparar las imágenes en el tiempo y la progresión de la enfermedad.

Entre los principales datos que se evalúan para valorar la respuesta al tratamiento o el estado del edema macular en cada momento están: el espesor macular central, el volumen del edema, la presencia o no de tracción y el estado de las distintas capas de la retina, principalmente las externas y más concretamente los fotorreceptores, ya que condicionarán, como hemos dicho, el pronóstico visual (figura 9).

TABLA 7. Criterios y nivel de urgencia para que se remita al paciente con retinopatía diabética al oftalmólogo

Lesiones que requieren evaluación inmediata por el oftalmólogo	Retinopatía proliferativa	• Neovasos en el disco óptico o en cualquier localización de la retina • Hemorragia prerretiniana
	Retinopatía diabética avanzada	• Hemorragia vítrea • Tejido fibroso (membrana epirretiniana) • Desprendimiento de retina reciente • Neovascularización del iris
Lesiones que deben ser remitidas para evaluación por el oftalmólogo lo antes posible	Retinopatía preproliferativa	• Irregularidades venosas • Hemorragias múltiples • Exudados algodonosos múltiples • IRMA
	Retinopatía no proliferativa con afectación macular	• Disminución de la agudeza visual no corregible con cámara de agujero (sugestivo de edema macular) • Microaneurismas, hemorragias o exudados a menos de un disco de diámetro de la mácula (con o sin pérdida de visión)
	Retinopatía no proliferativa sin afectación macular	• Exudados duros circinados o en forma de placa en las arcadas vasculares mayores temporales
	Cualquier otro hallazgo que el observador no pueda interpretar con un grado de certeza razonable	
Lesiones que requieren de seguimiento (cada 6-12 meses), pero no ser remitidas al oftalmólogo	Retinopatía no proliferativa	• Hemorragias o microaneurismas ocasionales y exudados duros más allá de 1 disco de diámetro del área macular • Exudados algodonosos aislados sin asociarse a lesiones preproliferativas

IRMA: anomalías microvasculares intrarretinianas.

Figura 5. Tomografía de coherencia óptica en un paciente sano donde se identifican el vítreo, la coroides y las diferentes capas de la retina

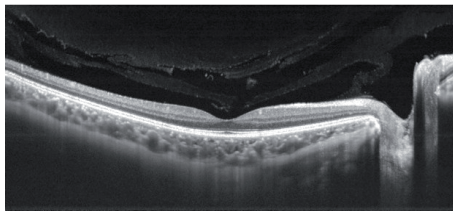
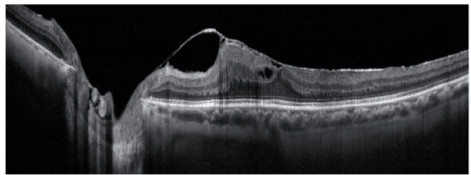


Figura 6. Tomografía de coherencia óptica que muestra una membrana epirretiniana traccionando en un paciente diabético



Dada la facilidad, rapidez y eficacia de detección del edema macular en comparación con otras exploraciones, se está postulando el beneficio de asociar la TCO a la retinografía para aumentar la sensibilidad del diagnóstico precoz/cribado en el paciente diabético. De esta forma estaríamos aumentando las posibilidades de la respuesta al tratamiento y favoreciendo el resultado visual final, ya que, como la evidencia y la práctica clínica están demostrando, sabemos que el inicio temprano del tratamiento y lo intensivo que sea al principio condiciona su beneficio para el paciente.

Nuevas tecnologías en el diagnóstico precoz de la retinopatía diabética

El procedimiento estándar para el cribado de la RD es la oftalmoscopia con pupila dilatada o no dilatada según sea o no midriático el sistema empleado, donde los microaneurismas en el polo posterior suelen ser el primer signo de RD^{45,46}. Por el contrario, para el estudio de los cambios vasculares producidos por rotura de las BHR interna y externa en el curso de la RD establecida, emplearemos la AGF.

Figura 7. Tomografía de coherencia óptica de un paciente diabético donde la hialoides al traccionar sobre uno de los quistes ha provocado una ruptura a nivel de la retina interna

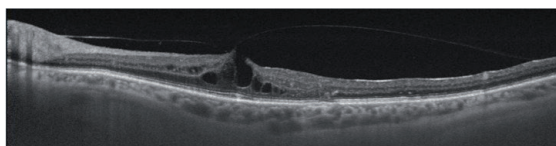


Figura 8. Tomografía de coherencia óptica de paciente diabético donde se identifica tanto el edema macular como el tyndall hemático al asociar una retinopatía diabética proliferativa

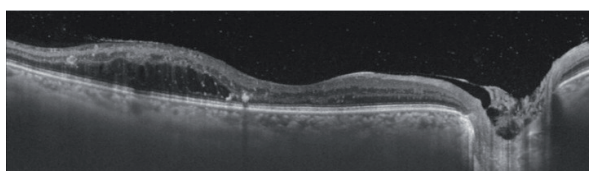
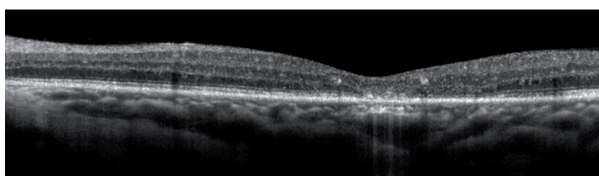


Figura 9. Tomografía de coherencia óptica tras tratamiento intravítreo en el que la resolución del edema pone de manifiesto la alteración de las capas internas de la retina, lo que condiciona la mejoría de la visión



18

Esta es más sensible y precisa que el examen de fondo de ojo para detectar cambios tempranos en la RD, pero es invasiva, costosa y consume mucho tiempo, y por lo tanto no es apropiada como prueba de detección para la RD, pero sí para el estudio de la RD ya establecida^{47,48}.

Angiografía con tomografía de coherencia óptica

La angiografía con TCO (A-TCO) es una técnica de imagen rápida, no invasiva, que utiliza el cambio de las estructuras en movimiento para crear «angiogramas» por comparación de la correlación de la señal entre secuencias de B-scans de la TCO⁴⁸⁻⁵¹. La A-TCO se ha utilizado para describir el sistema

vascular de la retina en los ojos normales y con enfermedades tales como telangiectasia macular tipo 2 y la oclusión de rama venosa retiniana, y ha mostrado que la calidad es al menos tan alta como la de la AGF⁵⁰⁻⁵⁴.

Al ser rápida y no invasiva, la A-TCO es una herramienta prometedora para la detección precoz de la RD y para el estudio de los ojos diabéticos con RD. Permite visualizar la vascularización de la retina con exquisito detalle y puede ser capaz de detectar cambios en la retina más precoces que de otro modo no son detectables, ni en la exploración de fondo de ojo ni con técnicas fotográficas de telemedicina actuales.

En los ojos diabéticos, el estudio de alta resolución con A-TCO de la microcirculación permite una fácil delimitación de la zona avascular foveal (ZAF) y la detección de pequeños cambios en ella^{55,56}. Con la A-TCO podemos detectar un aumento de la ZAF en los ojos diabéticos en comparación con los ojos control y una remodelación de la ZAF más frecuente en los ojos diabéticos. Además, las áreas de no perfusión capilar se observan con mayor frecuencia en los ojos diabéticos y hace posible detectar espacios quísticos con separación de las estructuras vasculares. El tamaño de la ZAF aumentado en los ojos diabéticos es coincidente con estudios previos que comparan los ojos con y sin RD^{57,58}.

La presencia de estos tres cambios microvasculares antes de la presencia de microaneurismas visibles sugiere que estas alteraciones sutiles en la microcirculación foveal pueden preceder a la formación de microaneurismas en los ojos diabéticos. Otros estudios han documentado cambios en la percepción del color y la sensibilidad al contraste en los ojos diabéticos sin retinopatía clínica, lo que podría explicarse por estas primeras alteraciones en la microvascularización de la retina como se ve en la A-TCO⁵⁹⁻⁶¹.

Las fotografías en color se utilizan normalmente en los ensayos clínicos para ayudar a la clasificación más precisa de la RD, utilizando métodos establecidos y validados. En el futuro, los estudios deberían



evaluar más a fondo los hallazgos de A-TCO como una herramienta de detección sistemática frente a retinografías.

La capacidad de visualizar los cambios microvasculares en los ojos diabéticos con la A-TCO antes de ser detectados mediante el examen clínico puede tener importantes implicaciones para el futuro. Como es rápida y no invasiva, puede proporcionar un método sensible para la detección de cambios precoces en RD y constituir una herramienta de detección muy prometedora. En este sentido, la A-TCO podría ser capaz de identificar rápidamente a los individuos diabéticos en riesgo de desarrollar retinopatía, lo que podría condicionar no solo qué individuos necesitarían exámenes más frecuentes, sino también una mayor optimización del control metabólico.

Sin embargo, la realización actual de la A-TCO lleva más tiempo que la imagen de color del fondo, lo que constituye una limitación para su uso como una herramienta de detección. Otros factores limitantes que existen en la actualidad son el campo de visión limitado, artefactos de movimiento que resultan en la degradación de la calidad de las imágenes y la curva de aprendizaje para la interpretación de esta nueva modalidad de imagen, especialmente cuando el artefacto «movimiento» está presente. Como la A-TCO se basa en el contraste del movimiento, es imprescindible la colaboración del paciente. Dado que los pacientes con diabetes sin RD deben tener una buena AV y, por tanto, ser capaces de fijar con facilidad, en estos casos podríamos evitar este artefacto, hecho que no ocurre en los casos con RD establecida y EMD, en los que puede haber problemas de fijación y por tanto artefactos de movimiento. Sin embargo, los avances tecnológicos, tales como el «software de seguimiento» de los ojos y las mejoras en la tecnología de corrección de los movimientos de forma automatizada, minimizan los problemas de calidad de imagen secundaria a estos artefactos de movimiento.

En conclusión, la A-TCO puede ser un sistema idóneo para la detección precoz de la RD y para el seguimiento y control del tratamiento en pacientes con RD establecida.

TRATAMIENTO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA Y SUS COMPLICACIONES

Control de los factores de riesgo en los diferentes estadios de la retinopatía diabética

Numerosos estudios han demostrado la relación entre el control glucémico y la RD, así como la eficacia de la reducción de la HbA_{1c} tanto en su aparición como en su progresión. Una disminución de 1 punto en la HbA_{1c} se acompaña de una reducción aproximada del 21 % de la RD⁵. La optimización del control glucémico para reducir el riesgo o enlentecer la progresión de la RD es una medida terapéutica con nivel de evidencia 1 y grado de recomendación A^{62,63}. En el estudio DCCT de 1993 en las cohortes de pacientes con diabetes tipo 1, el tratamiento intensivo para el mantenimiento de valores normales de la glucemia y de HbA_{1c} < 6,05 % disminuyó el riesgo de desarrollo de RD en un 76 % y la progresión de RD en un 54 %⁶. En la diabetes tipo 2, los hallazgos del UKPDS⁷ fueron similares. En este estudio, además, el control estricto de la presión arterial logró una disminución de la progresión de la RD en un 34 % y del deterioro de la AV en un 47 % de los casos.

La disminución de las cifras de presión arterial en diabéticos hipertensos también es una medida eficaz en la prevención de la RD y su progresión^{64,65}. Un descenso de 10 mmHg de la presión arterial sistólica supone una disminución del riesgo de la progresión de la RD del 35 %, de la necesidad de tratamiento con láser del 35 % y una reducción a la mitad del riesgo de pérdida de visión⁵. No obstante, el control muy estricto (presión arterial sistólica < 120 mmHg) no ha demostrado un beneficio adicional⁶⁶.

La evidencia referente al control de la dislipemia y su influencia en la progresión de la RD es menos sólida^{67,68}. Sin embargo, el uso de fenofibrato como tratamiento específico de la dislipemia se ha asociado a una reducción del riesgo de progresión de la RD en los ensayos clínicos FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) y ACCORD-EYE (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Por ello, el fenofi-

brato podría tener un papel relevante en la prevención de la RD, junto con el tratamiento intensivo de los factores de riesgo tradicionales como la hiperglucemia y la hipertensión^{69,70}. No obstante, hay que tener en cuenta que el efecto beneficioso del fenofibrato no se relaciona con la mejoría de los parámetros lipídicos. En este sentido, hay evidencia de que los efectos pleiotrópicos «no lipídicos» desempeñan un papel más importante en los mecanismos de acción por los que el fenofibrato reduce la progresión de la RD y del EMD⁷¹.

En el caso del EMD, además del control de los factores de riesgo identificados para la RD, se recomienda un estudio completo de la función renal, ya que la relación entre la nefropatía diabética subclínica (microalbuminuria/albuminuria) y el riesgo de EMD está bien establecida⁷².

Hay una necesidad urgente de identificar las formas más eficaces de prevenir la RD o intervenir en una etapa asintomática temprana cuando no hay cambios en la AV con el fin de preservar la visión. Para ello, la intervención más eficaz es establecer un abordaje multidisciplinar que incluya el tratamiento de factores de riesgo, especialmente el control metabólico y la hipertensión arterial, e implementar un buen programa de cribado.

20

Indicaciones actuales del tratamiento con láser en la retinopatía diabética

Una vez establecida la RD, el tratamiento oftalmológico va dirigido sobre todo a tratar dos complicaciones claves: la neovascularización retiniana y el edema macular grave o clínicamente significativo.

La denominada panfotocoagulación retiniana consiste en tratar con impactos de láser toda la retina desde la periferia hasta el borde del área macular, evitando la mácula y el nervio óptico. Al eliminar la retina periférica, que no es vital para mantener una visión central correcta, se reduce la hipoxia y, en consecuencia, la producción de VEGF por parte de la retina isquémica, lo que induce la regresión de los neovasos. El EMD también empeora ante niveles

elevados de VEGF y, por ello, la panfotocoagulación puede mejorar el posible EMD que a la larga pudiera desarrollarse. No obstante, los mecanismos moleculares implicados en los efectos beneficiosos de la panretinofotocoagulación son en gran parte desconocidos.

La panfotocoagulación con láser, que puede realizarse en una o varias sesiones dependiendo de varios factores (el equipo de láser disponible, el grado de gravedad del paciente, su estado general, la posibilidad de acudir a recibir el tratamiento, etc.). Cuando los nuevos vasos responden al tratamiento y se observa la regresión durante los primeros tres meses, el pronóstico visual tiende a ser excelente.

El tratamiento con panfotocoagulación no está indicado en la RDNP leve y moderada, ya que el riesgo de progresión de estos estadios a formas proliferativas es muy bajo.

En la RDNP grave, la indicación del tratamiento con láser debe valorarse con cautela. Puede estar indicado en presencia de signos intrarretinianos sugestivos de una próxima evolución a RDP, tales como aparición de rosario venoso, anomalías microvasculares retinianas y número creciente de hemorragias y microaneurismas. Por otra parte, deberá considerarse la panfotocoagulación precoz en aquellas personas con mayor riesgo de progresar, tales como pacientes con diabetes de larga evolución con mal control metabólico, con presencia de hipertensión arterial o enfermedad renal avanzada, en aquellos que no cumplen las revisiones de forma habitual, con RDP en el otro ojo, con cataratas con significación visual evidente que pueda limitar en un futuro próximo la panfotocoagulación, previo a la cirugía de catarata, en el embarazo o cuando hay intención de lograrlo y áreas de isquemia angiográficas generalizadas.

Es importante advertir al paciente antes de empezar el tratamiento con láser de los siguientes puntos: la evidencia científica demuestra que la panfotocoagulación puede detener la progresión de la RDP, pero no en todos los casos; el riesgo de hemorragia persiste después de la panfotocoagulación porque la regre-



sión de la neovascularización es lenta y la panfoto-coagulación puede producir disminución moderada de la visión, del campo visual o de la adaptación a la oscuridad, pero el beneficio supera con creces los efectos colaterales.

Tratamiento actual del edema macular diabético. Papel de los agentes antiangiogénicos y esteroides intravítreos

Los nuevos tratamientos con fármacos anti-VEGF de administración intravítrea, particularmente aflibercept, ranibizumab y bevacizumab, han mejorado de manera sustancial el pronóstico de las enfermedades oculares potencialmente graves, incluido el EMD. Los anticuerpos monoclonales ranibizumab y bevacizumab tienen como blanco únicamente las isoformas del VEGF-A, mientras que aflibercept, a diferencia de los anticuerpos monoclonales, es una proteína de fusión que actúa como un receptor señuelo inhibiendo el factor de crecimiento placentario y todas las isoformas de los factores proangiogénicos VEGF-A y VEGF-B, lo que permite el bloqueo de los receptores tirosina cinasa transmembrana presentes en el endotelio vascular, VEGFR-1 y VEGFR-2^{73,74}. Tanto el VEGF como el factor de crecimiento placentario son proteínas señalizadoras que, una vez unidas a su receptor específico, lo activan, de modo que se inicia la sucesión de eventos que conducen a la vasculogénesis y la angiogénesis⁷⁵.

El tratamiento anti-VEGF ha superado al tratamiento con láser y en la actualidad es la terapia de primera línea para el EMD que afecta al centro de la mácula^{63,64}. El efecto beneficioso de los compuestos anti-VEGF en pacientes con EMD se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados, controlados y multicéntricos con nivel 1 de evidencia⁷⁶⁻⁸².

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento anti-VEGF mejora la ganancia en letras de la AV mejor corregida y disminuye el espesor del subcampo central en la TCO en comparación con los grupos control (inyecciones simuladas o fotocoagulación con láser), y que dichos efectos beneficiosos se mantienen a lo largo del tiempo⁷⁶⁻⁸². Las pautas de tratamiento tras una fase inicial de carga de inyecciones intravítreas

mensuales dependen de cada fármaco, pero en el caso del aflibercept el régimen de 2 mg cada ocho semanas (tras cinco dosis mensuales) es una opción terapéutica que puede reducir de modo sustancial el número de inyecciones y visitas y, por consiguiente, la carga asistencial del oftalmólogo en la práctica clínica⁸³. Ello supone un notable beneficio para pacientes y médicos, así como para el sistema sanitario, por la disminución de costes asociada a un menor número de inyecciones. Por otra parte, hasta un tercio de los ojos tratados con aflibercept mostraba una regresión igual o superior a dos pasos en la escala de gravedad de la RD, DRSS (*Diabetic Retinopathy Severity Score*), a las 100 semanas, lo que debe considerarse no tan solo un gran logro desde el punto de vista funcional, sino también un dato diferenciador respecto a otros tratamientos.

Los datos recientes del ensayo clínico Protocolo T a dos años refuerzan el beneficio del aflibercept (2 mg) frente al ranibizumab (0,3 mg) y bevacizumab (1,25 mg), en el primer caso sin significación estadística, administrados de acuerdo con un protocolo de dosificación según necesidad en 660 pacientes con EMD reclutados en 89 centros médicos de Estados Unidos⁸⁴. Aunque todos los fármacos demostraron su eficacia en las mejorías funcionales y anatómicas, en el subgrupo de pacientes con EMD y peor AV basal o mayores grosores basales de la retina, las ganancias en letras EDTRS y la reducción del espesor macular central medido por TCO fueron significativamente superiores en el grupo tratado con aflibercept, en comparación con ranibizumab y bevacizumab a los 12 meses. En el segundo año aflibercept sigue siendo superior, pero la diferencia estadística solo es significativa frente a bevacizumab en el grupo de peor agudeza visual inicial. En términos de seguridad, no se observaron diferencias notables entre los fármacos en cuanto a acontecimiento adversos oculares ni sistémicos en general, pero los eventos vasculares según los criterios APTC (Antiplatelet Trialists' Collaboration) fueron significativamente menos frecuentes en el grupo tratado con aflibercept⁸⁴.

Sin embargo, en el clásico estudio de Aiello et al.⁸⁵ más de la mitad de los pacientes con RDP no pre-

sentaban niveles elevados de VEGF en el humor vítreo. Este hecho explicaría por qué aproximadamente el 50 % de los pacientes con EMD no responde al tratamiento con agentes anti-VEGF. En este subgrupo de pacientes, las citocinas proinflamatorias probablemente desempeñarían un papel patogénico más relevante y las inyecciones intravítreas de corticoides parecerían la opción terapéutica más plausible.

Respecto al uso de esteroides intravítreos, hay evidencia científica de nivel 1 de que el uso de triamcinolona intravítrea es inferior al tratamiento con láser a los tres años de seguimiento⁸⁶. Asimismo, el uso combinado de triamcinolona y láser es inferior al tratamiento con anti-VEGF (con láser inmediato o diferido), excepto en pacientes que son pseudofáquicos. El tratamiento con implante de fluocinolona de liberación lenta es efectivo en el EMD y podría suponer una ventaja por su acción prolongada, al reducir la frecuencia de tratamiento. Asimismo, el implante de dexametasona intravítrea (en dosis de 700 µg) también ha mostrado mejoras en la AV mejor corregida, pero el tiempo de seguimiento de los estudios es relativamente corto⁸⁶. Hay que tener en cuenta la alta tasa de aumento de la presión intraocular y catarata en el uso de esteroides intravítreos, aunque este tratamiento podría estar indicado especialmente en los pacientes pseudofáquicos⁸⁶.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS COMPLICACIONES DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

Las principales indicaciones de vitrectomía en la RD son el desprendimiento de retina traccional, el edema macular traccional y la hemorragia vítrea, además del desprendimiento de retina regmatógeno que podría suceder de manera ocasional.

La hemorragia vítrea en el diabético es una de las complicaciones más frecuentes. El tratamiento quirúrgico está indicado en el paciente con RD y sin trata-

miento previo de fotocoagulación con láser. Si se ha efectuado una panfotocoagulación previa, en general puede establecerse un tiempo de espera de tres meses para la reabsorción de la hemorragia. Si no se ha resuelto durante este intervalo, está indicada la cirugía. La técnica quirúrgica es la vitrectomía posterior vía pars plana normalmente, con tres esclerotomías y entradas de 23 o 25 gauges (que no requieren sutura de la esclerótica y de la conjuntiva). Durante la cirugía se puede aplicar láser endocular y extraer aquellas membranas o tejido fibrovascular que pueda traccionar la retina y dar lugar a un desprendimiento de retina posteriormente. Puede utilizarse la inyección de triamcinolona como adyuvante para extraer el vítreo, ya que lo tiñe de forma notoria y a su vez actúa como antiinflamatorio al finalizar la cirugía.

El tratamiento del desprendimiento de retina traccional también es quirúrgico mediante vitrectomía vía pars plana. Los detalles de la técnica respecto a la inyección de triamcinolona, uso de perfluorocarbono líquido, panfotocoagulación láser endocular o tratamiento anti-VEGF preoperatorio o perioperatorio dependen del criterio del cirujano según las características individuales del paciente.

Respecto al glaucoma neovascular, el tratamiento quirúrgico estaría indicado frente a la aparición de nuevos neovasos y no descenso de la presión intraocular (por permanecer cerrado el ángulo camerular) tras la realización de panfotocoagulación extensa o tratamiento con fármacos anti-VEGF. La cirugía del glaucoma incluye la inserción de mecanismos de drenaje del humor acuoso mediante diversos tipos de implantes.

Las complicaciones de la vitrectomía incluyen la aparición de nuevas hemorragias, el desarrollo de catarata (especialmente en pacientes mayores de 50-55 años, lo que justificaría cirugía combinada de extracción de catarata y vitrectomía) y otras complicaciones como en cualquier cirugía endocular, tales como desprendimiento de retina e infecciones endoculares.



BIBLIOGRAFÍA

1. Executive Summary. IFD Diabetes Atlas, 7th edition. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/> (consultado el 26 de mayo de 2016).
2. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:137-49.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016;387:1513-30.
5. Romero Aroca P, Barrot de la Puente, Franch Nadal J, López Gálvez M, Millaruelo Trillo JM, Pareja Ríos A. Guía de prevención y tratamiento de las complicaciones de la retinopatía diabética. Barcelona: Euromedice; 2014.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
8. McCulloch DK, Nathan DM, Mulder JE. Glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/glycemic-control-and-vascular-complications-in-type-2-diabetes-mellitus> (consultado el 24 de mayo de 2016).
9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications trial. *Diabetes* 1995;44:968-83.
10. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14:179-83.
11. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)* 2004;18:963-83.
12. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
13. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, et al. Prevalence of obesity, diabetes and other cardiovascular risk factors in Andalusia (southern Spain). Comparison with national prevalence data. The Di@bet.es study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67:442-8.
14. Romero-Aroca P, Méndez-Marín I, Baget-Bernaldiz M, Fernández-Ballart J, Santos-Blanco E. Review of the relationship between renal and retinal microangiopathy in diabetes mellitus patients. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:88-101.
15. Manaviat MR, Afkhami M, Shoja MR. Retinopathy and microalbuminuria in type II diabetic patients. *BMC Ophthalmol* 2004;4:9.
16. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2011;34:1238-44.
17. Guo VY, Cao B, Wu X, Lee JJ, Zee BC. Prospective association between diabetic retinopathy and cardiovascular disease-a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:1688-95.
18. Simó R, Hernández C; European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:23-33.
19. Simó R, Hernández C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res* 2015;48:160-80.
20. Carrasco E, Hernández C, Miralles A, Huguet P, Farrés J, Simó R. Lower somatostatin expression is an early event in diabetic retinopathy and is associated with retinal neurodegeneration. *Diabetes Care* 2007;30:2902-7.

21. García-Ramírez M, Hernández C, Villarroel M, Canals F, Alonso MA, Fortuny R, et al. Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) is downregulated at early stages of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2009;52:2633-41.
22. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1227-39.
23. Hernández C, Dal Monte M, Simó R, Casini G. Neuroprotection as a therapeutic target for diabetic retinopathy. *J Diabetes Res* 2016;2016:9508541.
24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. *Ophthalmology* 1991;98:807-22.
25. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991;98:786-806.
26. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel Preferred Practice Pattern Guidelines. Diabetic retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2016. Disponible en: www.aao.org/ppp (consultado el 30 de mayo de 2016).
27. El Annan J, Carvounis PE. Current management of vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 2014;54:141-53.
28. Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16012.
29. Soto-Pedre E, Hernández-Ortega MC, Piniés JA. Duration of diabetes and screening coverage for retinopathy among patients with type 2 diabetes. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14:76-9.
30. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors for diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64.
31. The Diabetes Control and Complications Trial. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995;113:36-51.
32. Lim LS, Wong TY. Lipids and diabetic retinopathy. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:93-105.
33. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chan AK, Hing S, Cutler LR, et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003;26:1224-9.
34. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990;13:34-40.
35. Kotlarsky P, Bolotin A, Dorfman K, Knyazer B, Lifshitz T, Levy J. Link between retinopathy and nephropathy caused by complications of diabetes mellitus type 2. *Int Ophthalmol* 2015;35:59-66.
36. Wong CW, Wong TY, Cheng CY, Sabanayagam C. Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways. *Kidney Int* 2014;85:1290-302.
37. Cheung N, Wong TY. Obesity and eye diseases. *Surv Ophthalmol* 2007;52:180-95.
38. Rodríguez-García LC, Gómez de Cádiz Villarreal A, Pérez Rivas J, Muñoz González JJ, García Álvarez G, Alonso Salazar MT. Implantación del cribado de retinopatía diabética mediante retinografía digital en atención primaria. *Aten Primaria* 2013;45:149-56.
39. Sender Palacios MJ, Montserrat Bagur S, Badia Llach X, Maseras Bover M, De la Puente Martorell ML, Foz Sala M. Cámara de retina no midriática: estudio coste-efectividad en la detección temprana de la retinopatía diabética. *Med Clin (Barc)* 2003;121:446-52.
40. Estrategias en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/estrategia_en_diabetes_del_sistema_nacional_de_salud_2012.pdf (consultado el 28 de mayo de 2016).
41. Jones CD, Greenwood RH, Misra A, Bachmann MO. Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based screening program in England. *Diabetes Care* 2012;35:592-6.
42. Olafsdóttir E, Stefánsson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1599-601.
43. Chalk D, Pitt M, Vaidya B, Stein K. Can the retinal screening interval be safely increased to 2 years for type 2 diabetic patients without retinopathy? *Diabetes Care* 2012;35:1663-8.
44. Burés Jelstrup A, García-Arumí J. Retinopatía diabética. Guía de referencia para médicos, residentes y otros profesionales sanitarios. Barcelona: Fundación IMO. Disponible en: www.imo.es. Última consulta: 3 de junio de 2016.
45. De Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2364-70.



46. Wiley HE, Ferris FL III. Nonproliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema. In: Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, eds. *Retina*. London: Elsevier Saunders; 2013. p. 940-68.
47. Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. *Ophthalmology* 1998;98:1139-42.
48. De Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, Adhi M, Ferrara D, Bauman CR, et al. Spectral domain optical coherence tomography angiography (OCTA) of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2015;122:1228-38.
49. De Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous* 2015;1:5.
50. Matsunaga D, Puliafito CA, Kashani AH. OCT angiography in healthy human subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging. Retina* 2014;45: 510-5.
51. Spaide RF, Klancnik JM Jr., Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:45-50.
52. Spaide RF, Klancnik JM Jr., Cooney MJ. Retinal vascular layers in macular telangiectasia type 2 imaged by optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2014;133:66-73.
53. Thorell MR, Zhang Q, Huang Y, An L, Durbin MK, Laron M, et al. Swept-source OCT angiography of macular telangiectasia type 2. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45:360-80.
54. Kuehlewein L, An L, Durbin MK, Sadda SR. Imaging areas of nonperfusion in ischemic branch retinal vein occlusion with swept-source OCT microangiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46:249-52.
55. De Carlo TE, Moulton E, Choi W, Bonini Filho M, Fujimoto JG, Duker JS, et al. Diabetic retinopathy. In: Lumbroso B, ed. *Clinical OCT angiography atlas*. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015. p. 120-31.
56. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Am J Ophthalmol* 2015;160:35-44.
57. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Palta M, Groo A, Korth K. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1286-93.
58. Conrath J, Giorgi R, Raccach D, Ridings B. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment. *Eye (Lond)* 2005;19:322-6.
59. Della Sala S, Bertoni G, Somazzi L, Somazzi L, Stubbe F, Wilkins AJ. Impaired contrast sensitivity in diabetic patients with and without retinopathy: a new technique for rapid assessment. *Br J Ophthalmol* 1985;69:136-42.
60. Kurtenbach A, Wagner U, Neu A, Schiefer U, Ranke MB, Zrenner E. Brightness matching and colour discrimination in young diabetics without retinopathy. *Vis Res* 1994;34:115-22.
61. Trick GL, Burde RM, Gordon MO, Santiago JV, Kilo C. The relationship between hue discrimination and contrast sensitivity deficits in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1988;95:693-8.
62. Zhang X, Zhao J, Zhao T, Liu H. Effects of intensive glycemic control in ocular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Endocrine* 2015;49:78-89.
63. Chew EY. There is level 1 evidence for intensive glycemic control for reducing the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes. *Endocrine* 2015;49:1-3.
64. Do DV, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD006127.
65. UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
66. Chew EY, Ambroisus WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44.
67. Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, Valensi P, Davis T, Horton E, et al. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries. *Circulation* 2014;129:999-1008.
68. Morton J, Zoungas S, Li Q, Patel AA, Chalmers J, Woodward M, et al. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study. *Diabetes Care* 2012;35:2201-6.
69. Simó R, Hernández C. Prevention and treatment of diabetic retinopathy: evidence from large, randomized trials. The emerging role of fenofibrate. *Rev Recent Clin Trials* 2012;7:71-80.
70. Sharma N, Ooi JL, Ong J, Newman D. The use of fenofibrate in the management of patients with

- diabetic retinopathy: an evidence-based review. *Aust Fam Physician* 2015;44:367-70.
71. Simó R, Roy S, Behar-Cohen F, Keech A, Mitchell P, Wong TY. Fenofibrate: a new treatment for diabetic retinopathy. Molecular mechanisms and future perspectives. *Curr Med Chem* 2013;20:3258-66.
 72. Venkatesh P, Tibrewal S, Bhowmik D, Tripathi M, Ramakrishnan S, Vashist N, et al. Prevalence of systemic co-morbidities in patients with various grades of diabetic retinopathy. *Indian J Med Res* 2014;140:77-83.
 73. Rakic JM, Lambert V, Devy L, Luttun A, Carmeliet P, Claes C, et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3186-93.
 74. Stewart MW. Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2014;14:510.
 75. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:11393-8.
 76. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012;139:972-9.
 77. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.
 78. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120:2013-22.
 79. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-25.
 80. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014;121:1045-53.
 81. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:2247-54.
 82. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2015;122:2044-52.
 83. Ruiz-Moreno JM. Nuevas perspectivas en el abordaje del edema macular diabético. Tratamiento con aflibercept. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2015;90 (Supl 1):s24-8.
 84. DRCR.net Overview. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for DME: Two-year results. Disponible en: <http://drcrnet.jaeb.org/ViewPage.aspx?PageName=Presentations> (consultado el 29 de mayo de 2016).
 85. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.
 86. The Royal College of Ophthalmology. Diabetic retinopathy guidelines. December 2012. Disponible en: <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2013-SCI-301-FINAL-DR-GUIDELINES-DEC-2012-updated-July-2013.pdf> (consultado el 27 de mayo de 2016).



NOTAS







L.ES.MKT.11.2016.1940 / QF912230

