SCALPELO

RNPS: 2488

Scalpelo. Septiembre-Diciembre 2020; 1(2): 39-49

Revisión bibliográfica

La retinopatía diabética: una de las principales causas de ceguera irreversible

Diabetic retinopathy: a leading cause of irreversible blindness

Kattya Grace Criollo Montalvo[1], Karla Daniela Maldonado Guerrero[1]

[1] Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Facultad de Salud Pública. Carrera de Medicina. Hospital General IESS Latacunga. Ecuador

Correo electrónico: kattya2207@gmail.com

Recibido: 19 de febrero de 2021. **Aceptado:** 10 de marzo de 2021. **Publicado:** 7 de mayo de 2021.

Resumen

La retinopatía diabética es la complicación más grave de la diabetes mellitus a nivel ocular, puesto que, es la primera causa de ceguera irreversible en la edad laboral a nivel mundial. El objetivo de esta investigación fue determinar los principales factores de riesgo que intervienen en la aparición de la retinopatía en pacientes diabéticos e identificar el tratamiento que ha presentado mejores resultados. Para esto se realizó una recopilación de información en libros y revistas científicas indexadas en diferentes bases de datos: LILACS, SCOPUS, SCIELO, MEDLINE, entre otras. Se concluyó que los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de la retinopatía diabética son: el tiempo de evolución de la diabetes mellitus y el mal control de las cifras de glucemia. Finalmente, se pone en evidencia que las medidas terapéuticas que aportan mejores resultados en la retinopatía diabética son: el adecuado control metabólico y la fotocoagulación.

Palabras clave: retinopatía diabética; diabetes mellitus; neuropatías diabéticas; ceguera; glucemia.

Abstract

Diabetic retinopathy is the most serious complication of diabetes mellitus at the ocular level, since it is the first cause of irreversible blindness in the working age worldwide. The objective of this research was to determine the main risk factors involved in the appearance of retinopathy in diabetic patients and to identify the treatment that has shown the best results. To this purpose, a compilation of information in books and scientific journals indexed in different databases was carried out: LILACS, SCOPUS, SCIELO, MEDLINE, among others. We reached the conclusion that the main risk factors associated with the development of diabetic retinopathy are: time course of diabetes mellitus and poor control of blood glucose levels. Finally, it is evidenced that the therapeutic measures that provide better results in diabetic retinopathy are: adequate metabolic control and photocoagulation.

CC BY-NY-ND 4.0

Keywords: diabetic retinopathy; diabetes mellitus; diabetic neuropathies; blindness; blood glucose.

Introducción

En la actualidad se han cuantificado aproximadamente 425 millones de pacientes que sufren diabetes mellitus (en adelante DM); los pronósticos de las organizaciones encargadas del sector Salud a nivel internacional estiman que la cifra de diabéticos ascenderá a 625 millones de personas para el año 2045.[1]

Este ascenso en la incidencia y prevalencia de la enfermedad está relacionado principalmente a estilos de vida inadecuados, como: el sedentarismo y los malos hábitos dietéticos. La DM, como toda afección crónica no transmisible, es incurable, y cuando una persona la padece solo puede controlarla mediante cambios en el estilo de vida y con tratamiento farmacológico, pues solo de esa manera se logrará mantener las cifras de glucosa en parámetros normales. Entre los órganos afectados por esta afección se encuentran principalmente los siguientes: el corazón, los riñones y la retina. En esta última, producto del desequilibrio endocrino-metabólico, se produce la retinopatía diabética (en adelante RD).

La RD es una microangiopatía que afecta a pequeños vasos sanguíneos que son vulnerables a los niveles altos de glucemia, y está mediado por varias sustancias estimulantes de la angiogénesis como el factor de crecimiento endotelial vascular. Por tanto, la RD genera patrones de neovascularizaciones a nivel de la retina y cierto grado de edema macular, en consecuencia, esto genera un daño grave e irreversible en la visión del enfermo.[2]

Debido a que esta enfermedad presenta escasa sintomatología durante las primeras etapas, suele ser complicado su diagnóstico en estadios iniciales; por esta razón, la enfermedad evoluciona con mucha celeridad hasta presentar síntomas, entre los que se pueden mencionar: miodesopsias, visión borrosa, escotomas, nictalopía, entre otros.[3, 4]

La RD es una de las complicaciones más temidas de la diabetes, debido a su carácter irreversible y al hecho de que puede llevar al paciente a la ceguera. Lo más llamativo de esta microangiopatía retinal es que en el 80% de los casos diagnosticados precozmente y tratados satisfactoriamente, se puede evitar la pérdida inminente de la visión. La RD se desarrolla generalmente por malos controles glucémicos y el inicio de esta ocurre después de los 10 a 20 años del debut del paciente diabético.[5, 6]

Entre los años 1980 y 2008, se realizó un total de 35 estudios en todo el mundo, y mediante un metaanálisis surgieron las siguientes estimaciones: se encontró que la prevalencia de cualquier tipo de RD ascendía a 35,4% de una población de 12 620 pacientes, la prevalencia de cualquier tipo de retinopatía de los pacientes que padecían diabetes tipo 1 fue mayor con un 77,3%, mientras que en los diabéticos tipo 2 solo se cuantificó un 25,2%. En Estados Unidos y Europa, las cifras de prevalencia de RD entre los pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 1 se encuentra entre 36,5% y 93,6%; [7, 8, 9] mientras que, en América Latina y el Caribe, se estima que la prevalencia de esta afección oftalmológica oscila entre el 20%- 30% de los pacientes que

CC BY-NY-ND 4.0

padecen diabetes mellitus tipo 1 también se piensa que el 5% de estos tienen gran probabilidad de llegar hasta la ceguera irreversible. [5]

La Federación Internacional de Diabetes estima que, en el Ecuador, la prevalencia de diabetes mellitus es de 8,5% en la población entre 10 y 59 años de edad; de hecho, uno de cada 10 ecuatorianos mayor de 50 años padece esta enfermedad, considerándose la primera causa de morbilidad y mortalidad en el Ecuador. [10]

Dada la prevalencia e incidencia de la DM y sus complicaciones a nivel mundial, y especialmente en Ecuador, se ha convertido en un grave problema de salud pública; es necesaria la toma de acciones concretas para la prevención y el control adecuado de estos pacientes. No obstante, pese a la gravedad de la enfermedad aludida, no han existido estudios exhaustivos y, por ello, es necesario realizar esta revisión bibliográfica con el objetivo de caracterizar la RD de acuerdo con sus factores de riesgo, e identificar los protocolos de tratamiento que en la actualidad cuentan con mayor aceptación.

Desarrollo

I. Duración de la diabetes mellitus y niveles de glucemia

Wong y colaboradores,[11] en un estudio realizado en el año 2016, plantearon que los dos factores de riesgo más importantes asociados a la evolución tórpida de la RD son: la duración de la diabetes mellitus y el mal control de las cifras de glucemia. El artículo realizado por Genuth y colaboradores[12] corrobora los criterios expuestos, pues es un estudio de cohorte en el que se analizó a 216 pacientes que padecían diabetes mellitus; su objetivo era observar y controlar las complicaciones de cifras glucémicas elevadas. En el estudio aludido se llegó a la conclusión de que existía una acumulación de proteínas que eran productos finales de la glucólisis y que se correlacionan con el riesgo de aparición de la RD.

Asimismo, en una revisión efectuada por Lee y colaboradores,[7] se discute sobre los resultados de varios estudios en los que se expone que la mayoría de los pacientes con DM presentarán una RD con el paso del tiempo, en especial los que padecen DM tipo 1, ya que los enfermos de DM tipo 2 presentan otras comorbilidades que tienen relación con la edad y que pueden llevarlos a la muerte antes de que lleguen a aparecer cambios en la retina. Francela y colaboradores [1] en su tesis sobre RD plantearon que, prácticamente todas las personas con diabetes tendrán algún grado de retinopatía con cifras que ascienden a 90% y 60% en diabéticos tipo 1 y 2, respectivamente.[13, 14, 15]

Dicho esto, se puede comprobar que existe una gran relación entre los valores glicémicos y la duración de la diabetes para presentar RD; sin embargo, además de estos existen otros factores de riesgo que pueden contribuir en la aparición de RD o en una exacerbación de esta, tal como los que se exponen a continuación.

II. Sexo

Uno de los factores asociados a la RD es el sexo. Se ha concluido que en la población de Latinoamérica existen más pacientes hombres que padecen diabetes; sin embargo, en un estudio realizado en el año 2011 en Corea

CC BY-NY-ND 4.0

del Sur se determinó que la población femenina tenía una prevalencia mayor de RD con un 16,2% en relación con los hombres con un 15,4%.[16, 17, 18]

III. Etnia

Existen varios estudios que se han interesado en las disparidades existentes en cuanto a la incidencia, prevalencia, *screening* y tratamiento de la RD cuando se trata de las distintas etnias. En el *Salisbury Eye Evaluation*, los afroamericanos presentaron 4 veces más riesgo de pérdida de la visión que cualquier otra etnia. Castillo-Otí y colaboradores,[19] informaron que la RD causó en el 17% pérdida de visión en afroamericanos en comparación con un 8% de causalidad en blancos no hispánicos. A pesar de la falta de investigaciones sobre este factor específico, los informes de prevalencia de RD en algunos nativos americanos alcanzan cifras tan altas como el 45,3%.[16, 19]

Acorde con Sandoval Petersen y colaboradores,[1] los enfermos con herencia africana y latinoamericana son mucho más susceptibles a padecer RD, por lo que métodos como los exámenes oculares y los cribados regulares deberían establecerse como herramientas útiles para detectar este padecimiento de forma oportuna, esto podría reducir la fracción de riesgo atribuible del 80 al 90% de los casos.

IV. Presión arterial elevada

Como se ha mencionado anteriormente, muchos de los pacientes con DM, esencialmente aquellos que presentan la variante de tipo 2, presentan comorbilidades como la hipertensión arterial (en adelante HTA). Es así como, en el estudio de Castillo-Otí y colaboradores,[19] el 78,8% de los casos estudiados que desarrollaron RD presentaban además HTA. Asimismo, la investigación de Lee y colaboradores,[7] corroboró esta teoría al demostrar que un control tensional riguroso en pacientes con DM tipo 2 que logre mantener los niveles de TA por debajo de 150/85 mmHg, reduciría el riesgo de RD en un 37%, el riesgo de progresión de esta en un 34% y el riesgo de pérdida abrupta de la visión en un 47%. Por el contrario, Virgili y colaboradores [20] concluyó que el control intensivo de las cifras tensionales en estos pacientes solo consigue una modesta disminución de la incidencia de RD y no aporta cambios en la progresión de esta. [21, 22]

V. Índice de masa corporal (IMC)

Castillo y colaboradores [19] demostraron que existe una relación entre el aumento del IMC y el riesgo de desarrollar RD en los pacientes diabéticos; sin embargo, durante la revisión bibliográfica para la elaboración de su artículo advirtieron que otras investigaciones de similar enfoque demostraron lo contrario, pues lo plantearon como un factor protector. Por tanto, los autores aludidos decidieron no relacionar de forma absoluta el aumento del IMC con el riesgo de desarrollar RD, sino que, recomendaron efectuar más estudios para despejar cualquier duda sobre este tópico.

Por su parte, la investigación de Lee y colaboradores [7] plantea que, si bien la influencia de este factor de riesgo en particular no está bien definida, es plausible proponer la teoría de que la obesidad *per se* (IMC > 29,9 kg/m^2) está relacionada con un aumento considerable de riesgo para la aparición de la RD en pacientes con DM tipo 1, mientras que en los pacientes que padecen el tipo 2 actúa como factor protector. Existen

CC BY-NY-ND 4.0

muchas explicaciones tentativas acerca del motivo de este fenómeno, pero la realidad es que hasta la fecha se desconocen los verdaderos mecanismos fisiopatogénicos que permitan el entendimiento de dicha discrepancia.

VI. Dislipidemias

La hiperlipidemia es una afección que se encuentra en casi todos los pacientes con DM tipo 2. El estudio de Barsegian y colaboradores,[16] encontró que los niveles de colesterol total en sangre y de lipoproteína de baja densidad (LDL) se asocian con la presencia de exudados y hallazgos de RD en sus primeros estadios en un fondo de ojo convencional. Castillo-Oti y colaboradores [19] resumen que, en su muestra, la prevalencia de dislipidemia en pacientes diabéticos con RD fue de 67,8%. De igual forma, se plantea que la terapia con fibratos es más efectiva en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y altos niveles de LDL, esto demuestra el enlentecimiento en la progresión de la RD.[7]

VII. Inflamación

Es conocida la presencia de mediadores químicos inflamatorios que se encuentran aumentados en individuos diabéticos. Si bien en la literatura no existen evidencias concretas acerca de la relación entre dichos químicos y el riesgo de RD, dos estudios realizados por Kaidonis y colaboradores [23] y Schram y colaboradores [24] encontraron la presencia de niveles incrementados en sangre de proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral – α (FNT – α) e interleukina – 6 (IL – 6) en pacientes con DM tipo 1 y que padecen RD.

VIII. Tratamiento con insulina

Esta hormona es el pilar fundamental del tratamiento en la DM tipo 1; en el tipo 2 se prefiere dar inicio al tratamiento con hipoglucemiantes orales hasta que exista la necesidad de combinarlos con la insulina. Sorprendentemente, en el estudio de Castillo y colaboradores [19] se plantea que la insulinoterapia fue el factor de riesgo que mayor asociación tuvo con la presencia de RD en diabéticos tipo 2. Este resultado necesita validación por otras investigaciones similares, debido a que, en el paciente con DM tipo 2, la insulinización muchas veces es un indicativo de un mal control de los niveles glucémicos y de un período mucho más largo de evolución de la enfermedad; es por ello por lo que no se puede evaluar de manera aislada la influencia que la insulinoterapia tiene en un individuo con DM.

IX. Factores genéticos

Se han informado algunos casos de individuos con un estricto control de los factores de riesgo que llegan a desarrollar RD. Esto ha generado interés en la comunidad científica para identificar los factores genéticos que pudieran desencadenar la aparición de esta complicación. [25] En la actualidad, existen varios polimorfismos genéticos que se relacionan con la presencia de esta microangiopatía, tanto en diabéticos tipo 1, como también en diabéticos tipo 2. Es así que, en el metaanálisis de Zhou y colaboradores [26] se plantea que los polimorfismos del gen C (−106) T se asocian con el riesgo de RD en diabéticos tipo 1, pero no así en aquellos del tipo 2; por otro lado, en el estudio de Huang y colaboradores, [27] acerca del genoma completo, se advierte sobre la presencia de genes directamente vinculados a la RD, debido a la existencia de una relación entre la

CC BY-NY-ND 4.0

proliferación del endotelio vascular y a la permeabilidad capilar retiniana, entre estos se menciona al PLXDC2 y al ARHGAP22.

X. Otros factores de riesgo

Se plantea que hormonas secretadas por los adipocitos como la leptina y la adiponectina, pueden actuar como factores de riesgo, ya que inducen las lesiones microvasculares asociadas a la DM (entre ellas la RD), ya que simulan un ambiente hormonal que incita la inflamación, la neovascularización y la dilatación de las arteriolas de la retina.[7]

La hipertensión arterial, la nefropatía diabética, y la enfermedad cerebrovascular, poseen un valor predictivo para el desarrollo de la RD, pues hablan a favor del daño microvascular ya establecido como complicación de la DM. [19]

El estrés oxidativo y la subsecuente liberación de radicales libres son mecanismos fisiopatológicos que se acompañan a casi cualquier enfermedad crónica no transmisible como la DM. En este caso se ha encontrado la implicación de estos en los cambios histopatológicos que acompañan a la RD tales como pérdida de la celularidad capilar y el adelgazamiento de la membrana basal. [7]

XI. Tratamiento de la retinopatía diabética

El tratamiento más adecuado de la RD incluye la fotocoagulación láser, lo cual dependerá del grado de retinopatía y de la existencia o no de edema macular diabético, para este último se encuentran disponibles alternativas como la terapia intravítrea, vitrectomía *pars plana* y el tratamiento quirúrgico.[28, 29]

En los casos de pacientes con retinopatía diabética no proliferativa grave es necesario un seguimiento muy estrecho, pues siempre está presente la posibilidad de evolución hacia una retinopatía diabética proliferativa. En este tipo de pacientes que tienen un riesgo elevado de progresar a una etapa más grave, la alternativa de tratamiento más efectiva, según varios estudios, es la fotocoagulación panretinal; Corcóstegui y colaboradores [30] defienden en su estudio este protocolo de tratamiento.

En pacientes con retinopatía diabética proliferativa, la elección terapéutica que mejores resultados ha tenido en la práctica es la fotocoagulación panretinal; sin embargo, el uso intravítreo de antiangiogénicos debe ser considerado si se observan las siguientes alteraciones: la presencia de rubeosis del iris, una intensa neovascularización retiniana, nuevas áreas de neovascularización y una nueva hemorragia vítrea. Cuando existen casos con edema macular diabético, tradicionalmente se utiliza el láser siempre y cuando sea un edema macular clínicamente significativo, pero que pueda ser tratado de este modo, pese a que la inyección intravítrea de antiangiogénicos ha demostrado mayor eficacia. [28]

En el edema macular diabético, que afecta mayormente a la visión, no se ha encontrado una alternativa terapéutica realmente efectiva; sin embargo, se ha empleado un tratamiento de la RD basado en el control metabólico y la fotocoagulación, lo cual ha presentado mejores resultados en comparación con otros tratamientos. Debido a que la fisiopatología de esta enfermedad tiene gran relación con varias citoquinas

CC BY-NY-ND 4.0

como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), se han desarrollado varios fármacos que bloquean los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, y por tanto, disminuyen la afectación de la angiogénesis a nivel oftálmico.[29] Estos fármacos actualmente son utilizados para tratar varias anomalías vasculares retinianas y coroideas: las obstrucciones venosas de la retina, la degeneración macular asociada a la edad, y en la actualidad, son de primera línea para tratar el edema macular diabético:

1. Bevacizumab (avastin): es un anticuerpo monoclonal que se produce con tecnología de ADN utilizando células ováricas de hámster; es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular que actúa como antiangiogénico a dosis de 1,25 mg. Schatz y colaboradores [31] en el año 2017 presentaron un caso en el que se utilizó la fotocoagulación panretinal; sin embargo, no hubo resultados favorables en el paciente y por ello se decidió el uso de bevacizumab intravítreo aun cuando varios estudios indican que el uso de este tiene relación con mayor riesgo de fibrosis, y posteriormente, un desprendimiento de retina traccional. [32]

2. Ranibizumab (lucentis): Es un anticuerpo monoclonal que tiene el mismo mecanismo de acción que el bevacizumab, este ha sido muy utilizado para tratar el edema macular diabético en múltiples estudios aleatorizados a dosis de 0,3 o 0,5 mg. [33]

3. Aflibercept (eylea): es una proteína que actúa como receptor competitivo que inhibe factores de crecimiento placentario (plgf1 y plgf2), y de esta forma evitan que el factor de crecimiento endotelial vascular genere mayor neovascularización. Este medicamento se emplea en dosis de 2 mg. [28, 34]

Diabetic Clinical Research Network, en su protocolo T, demostró que el bevacizumab, ranibizumab y el aflibercept producen una mejoría en la agudeza visual de los pacientes con edema macular diabético. Estos fármacos fueron capaces de mejorar la agudeza visual de dichos pacientes, pero el aflibercept es el que mejor evolución ha mostrado en pacientes con agudeza visual de 20/50 o peor.[29]

Concluisiones

La RD es la principal causa de ceguera irreversible a nivel mundial. Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de la RD son: el tiempo de evolución de la diabetes mellitus y el mal control de las cifras de glucemia. Se puso en evidencia que la medida terapéutica no medicamentosa con mayor efectividad en la retinopatía diabética es el adecuado control metabólico, puesto que, este puede evitar que los pacientes que padecen diabetes tengan una disminución de la visión que detone en ceguera; como terapia medicamentosa, la fotocoagulación ha dado mejores resultados en pacientes que ya tienen alguna alteración en la retina. En virtud de los resultados, se considera que existen diferentes terapias farmacológicas para el tratamiento de la RD; sin embargo, varios autores coinciden en que la mejor opción es el empleo de aflibercept, puesto que, los pacientes tratados con este medicamento disminuyen el riesgo de pérdida de agudeza visual.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CC BY-NY-ND 4.0

Contribución de autoría

KGCM y KDMG: búsqueda bibliográfica, selección de los artículos de referencia y redacción del manuscrito y aprobación de la versión final.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del artículo.

Referencias bibliográficas

1. Sandoval Petersen KF. Conocimientos, actitudes y prácticas, con respecto a la retinopatía diabética (RD), de los pacientes diabéticos, que acuden a la consulta oftalmológica en el CENAO, Managua, Nicaragua, Febrero 2019 [internet]. Managua, Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; jun. 2019 [citado 7 ene. 2021]. Disponible en: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1015445
2. Bowling B, Kanski J. Oftalmología clínica. 8th ed. Amsterdam: Elsevier; 2016.
3. Sánchez M. JG, Ocampo D. HH, Rodríguez FJ, Grisales E. MA, Abdala Caballero C, Ruiz M. ÁJ. Terapias anti-VEGF en el tratamiento de enfermedades de la retina: Recomendaciones para la práctica en Colombia. Rev Soc Colomb Oftalmol [internet]. 12 ago. 2018 [citado 11 ene. 2020];51(1):46-62. Disponible en: https://scopublicaciones.socoftal.com/index.php/SCO/article/view/169
4. WebMD. What Is Diabetic Retinopathy? [internet]. New York City: WebMD; 2019 Jun. [citado 11 ene. 2020]. Disponible en: https://www.webmd.com/diabetes/diabetic-retinopathy
5. Covarrubias T, Delgado I, Rojas D, Coria M. Tamizaje en el diagnóstico y prevalencia de retinopatía diabética en Atención Primaria. Rev Méd Chile[internet]. Mayo 2017[citado 11 ene. 2020];145(5):564-71. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000500002
6. Rodríguez Rodríguez B. Prevención de ceguera por retinopatía diabética: ¿dónde estamos? Rev Cubana Oftalmol [internet]. mar. 2015[citado 11 ene. 2020]; 28(1):119-28. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762015000100013
7. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. Eye Vision [internet]. 2015 Sep. 30[citado 11 ene. 2020]; 2(1):17-35. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26605370/
8. Leasher JL, Bourne R. RA, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, *et al*. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. Diabetes Care [internet]. 2016 Sep. 1[citado 11 ene. 2020]; 39(9):1643-9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27555623/

CC BY-NY-ND 4.0

9. 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 [internet]. 2012 Mar. 1[citado 11 ene. 2020]; 35(3):556-64. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22301125/

10. Bernal Santander CG, Ayala López IM. Prevalencia y factores asociados a retinopatía diabética en el Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca 2015 [internet]. Azuay, Ecuador: Universidad de Cuenca; 2017 [citado 9 ene. 2020]. Disponible en: http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/27047

11. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. Nat Rev Dis Primers. 2016 Mar. 17;2(1):1-17.

12. Genuth S, Sun W, Cleary P, Gao X, Sell DR, Lachin J, *et al*. Skin advanced glycation end products glucosepane and methylglyoxal hydroimidazolone are independently associated with long-term microvascular complication progression of type 1 diabetes. Diabetes. 2015 Jan.;64(1):266-78.

13. Khoo K, Man REK, Rees G, Gupta P, Lamoureux EL, Fenwick EK. The relationship between diabetic retinopathy and psychosocial functioning: a systematic review. Qual Life Res. 2019 Aug. 1;28(8):2017-39.

14. Ramón Montesdeoca FA. Factores que conducen al desarrollo de la retinopatía en pacientes con diabetes mellitus [internet]. Ecuador: Universidad Técnica de Machala; 2019 [citado 7 ene. 2020]. Disponible en: http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/14002

15. Adrianzén RE, Rioja M, Manrique A. Frecuencia y severidad de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Instituto Regional de Oftalmología. Rev Peruana Med Exp Salud Pública. 2019 Ago 26. 2019;36:260-4.

16. Barsegian A, Kotlyar B, Lee J, Salifu MO, McFarlane SI. Diabetic Retinopathy: Focus on Minority Populations. Int J Clin Endocrinol Metab. 2017;3(1):34-45.

17. 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. 2015 Jan. 1;99(1):64-8.

18. Szopa M, Wolkow J, Matejko B, Skupien J, Klupa T, Wybrańska I, *et al*. Prevalence of Retinopathy in Adult Patients with GCK-MODY and HNF1A-MODY. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2015 Oct.;123(09):524-8.

19. Castillo-Otí JM, Cañal-Villanueva J, García-Unzueta MT, Galván-Manso AI, Callejas-Herrero MR, Muñoz-Cacho P. Prevalencia y factores de riesgo asociados a la retinopatía diabética en Santander, Norte de España. Aten Primaria. ene. 2020;52(1):29-37.

20. Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul. 6;(7):CD008081.

CC BY-NY-ND 4.0

21. Ook Chung J, Park S-Y, Hyeok Cho D, Jin Chung D, Young Chung M. Associations between serum apolipoproteins, urinary albumin excretion rate, estimated glomerular filtration rate, and diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes. Medicine (Baltimore) [internet]. 2019 May [citado 8 ene. 2020];98(20):[aprox. 7 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6531206/

22. Tikkanen-Dolenc H, Wadén J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Saraheimo M, *et al*. Frequent physical activity is associated with reduced risk of severe diabetic retinopathy in type 1 diabetes. Acta Diabetol [internet]. 2020 Nov. 20 [citado 10 ene. 2021];57:[aprox. 8 p.]. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s00592-019-01454-y

23. Kaidonis G, Burdon KP, Gillies MC, Abhary S, Essex RW, Chang JH, *et al*. Common Sequence Variation in the VEGFC Gene Is Associated with Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. Ophthalmology. 2015 Sep. 1;122(9):1828-36.

24. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CDA; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes--the EURODIAB Prospective Complications Study. Diabetologia. 2005 Feb.;48(2):370-8.

25. Zietz B, Buechler C, Kobuch K, Neumeier M, Scholmerich J, Schaffler A. Serum levels of adiponectin are associated with diabetic retinopathy and with adiponectin gene mutations in Caucasian patients with diabetes mellitus type 2. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008;116(9):532-6.

26. Zhou M, Zhang P, Xu X, Sun X. The relationship between aldose reductase C106T polymorphism and diabetic retinopathy: an updated meta-analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(4):2279-89.

27. Huang YC, Lin JM, Lin HJ, Chen CC, Chen SY, Tsai CH, *et al*. Genome-wide association study of diabetic retinopathy in a Taiwanese population. Ophthalmology. 2011;118(4):642-8.

28. García Ferrer L, Ramos López M, Molina Santana Y, Chang Hernández M, Perera Miniet E, Galindo Reydmond K. Estrategias en el tratamiento de la retinopatía diabética. Rev Cubana Oftalmol [internet]. mar. 2018[citado 10 ene. 2021]; 31(1):90-9. Disponible en: http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/614/html_330

29. Verdaguer Terradella J, Martínez Castro F, Barría von- Bischhoffshausen F. Actualización de la Guía Clínica de Retinopatía Diabética. La Habana: Asociación Panamericana de Oftalmología. Programa Visión 2020/IAPB Latinoamérica. Consejo Internacional de Oftalmología del Instituto Cubano de Oftalmología; 2016.

30. 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

CC BY-NY-ND 4.0

[internet]. 2017 Jun. 14 [citado 7 ene. 2021];2017:[aprox. 10 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5488240/

31. Schatz P, Aldayel A, Taskintuna I, Abdelkader E, Mura M. Serous retinal detachment after panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: a case report. J Med Case Reports. 2017 Sep. 19;11(1):265.

32. Pérez-Argandoña E, Verdaguer J, Zacharías S, González R. Efecto del uso preoperatorio de bevacizumab intravítreo en pacientes con retinopatía diabética proliferativa sometidos a vitrectomía- Primera actualización. Medwave [internet]. 2019 [citado 10 ene. 2021];19(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/ResEpis/7512.act

33. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. JCI Insight [internet]. 2017 Jul. 20 [citado 10 ene. 2021];2(14):[aprox. 9 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5518557/

34. Rodríguez Rodríguez B, Rodríguez Rodríguez V, Ramos López M, Velázquez Villares Y, Alemañi Rubio E, González Díaz RE, *et al*. Estrategia nacional para la prevención de ceguera por retinopatía diabética. Rev Cubana Oftalmol [internet]. mar. 2015[citado 10 ene. 2021]; 28(1):129-37. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762015000100014

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial 4.0 Internacional.