

RETINA

2. Enfermedades vasculares de la retina

2.4A

Retinopatía diabética

Alicia Pareja Ríos, María Isabel López Gálvez



INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética (RD) y el edema macular (EMD) son dos de las complicaciones más temidas de la diabetes y constituyen uno de los problemas de mayor trascendencia socio-sanitaria ya que, pese a todos los avances experimentados en estos últimos años, la diabetes mellitus continúa siendo considerada hoy en día como la causa más frecuente de ceguera y discapacidad visual severa en la población en edad laboral activa en el mundo occidental (1).

De hecho, en la actualidad se estima que hay unos 93 millones de personas en riesgo de ceguera por diabetes, de los cuales un porcentaje elevado lo desconoce al ser la RD una complicación de curso lento y progresivo que permanece durante mucho tiempo completamente asintomática. Su detección precoz es fundamental. Se sabe desde la publicación en 1985 de los resultados del estudio para el tratamiento precoz de la retinopatía diabética (ETDRS) que el tratamiento con láser de las formas de riesgo puede evitar la pérdida severa de visión y la progresión hacia la ceguera en más del 50% de los pacientes (2). Más aun, la implicación del factor de crecimiento vascular endotelial en su patogénesis y el desarrollo de fármacos anti VEGF permite mejorar aún más el pronóstico funcional de estos pacientes (3).

Detectar y tratar a tiempo a los pacientes con formas de riesgo de pérdida de visión fue el objetivo marcado tras la Declaración de Saint Vincent (4) y sigue siendo el objetivo principal fijado por las autoridades sanitarias desde el punto de vista oftalmológico y la razón de ser de la implantación de programas de cribado (5). Programas que además de ser costes eficaces están en cambio continuo gracias a la llegada de las nuevas tecnologías y de la inteligencia artificial (IA) (6).

ETIOPATOGENIA

Tradicionalmente se ha considerado a la RD como la manifestación de la microangiopatía diabética a nivel de los vasos de retina y de la neuroglía (7).

Los mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de la RD no son bien conocidos. Es una enfermedad de etiopatogenia multifactorial y compleja en la que como consecuencia de las alteraciones inducidas por la existencia de una hiperglucemia crónica mantenida se produce un aumento de la permeabilidad de los vasos de la retina y aparecen fenómenos vasculares obstructivos y de isquemia a nivel de la retina que se traducen en el fondo de ojo por la aparición de una serie de lesiones que son las que configuran y definen el estadio de gravedad de la RD (8).

La hiperglucemia crónica, el estrés oxidativo y la inflamación están implicados en el desarrollo de la RD (fig. 1) (9,10). La hiperglucemia es el detonante del comienzo del proceso. La activación de la vía de la aldosa reductasa y de los polioles, así como de la glicación proteica no enzimática, conllevan la activación de la PKC y del stress oxidativo y esto a su vez favorece el aumento de la síntesis del VEGF y diversas citoquinas proinflamatorias.

2.4A. Retinopatía diabética

Alicia Pareja Ríos, María Isabel López Gálvez

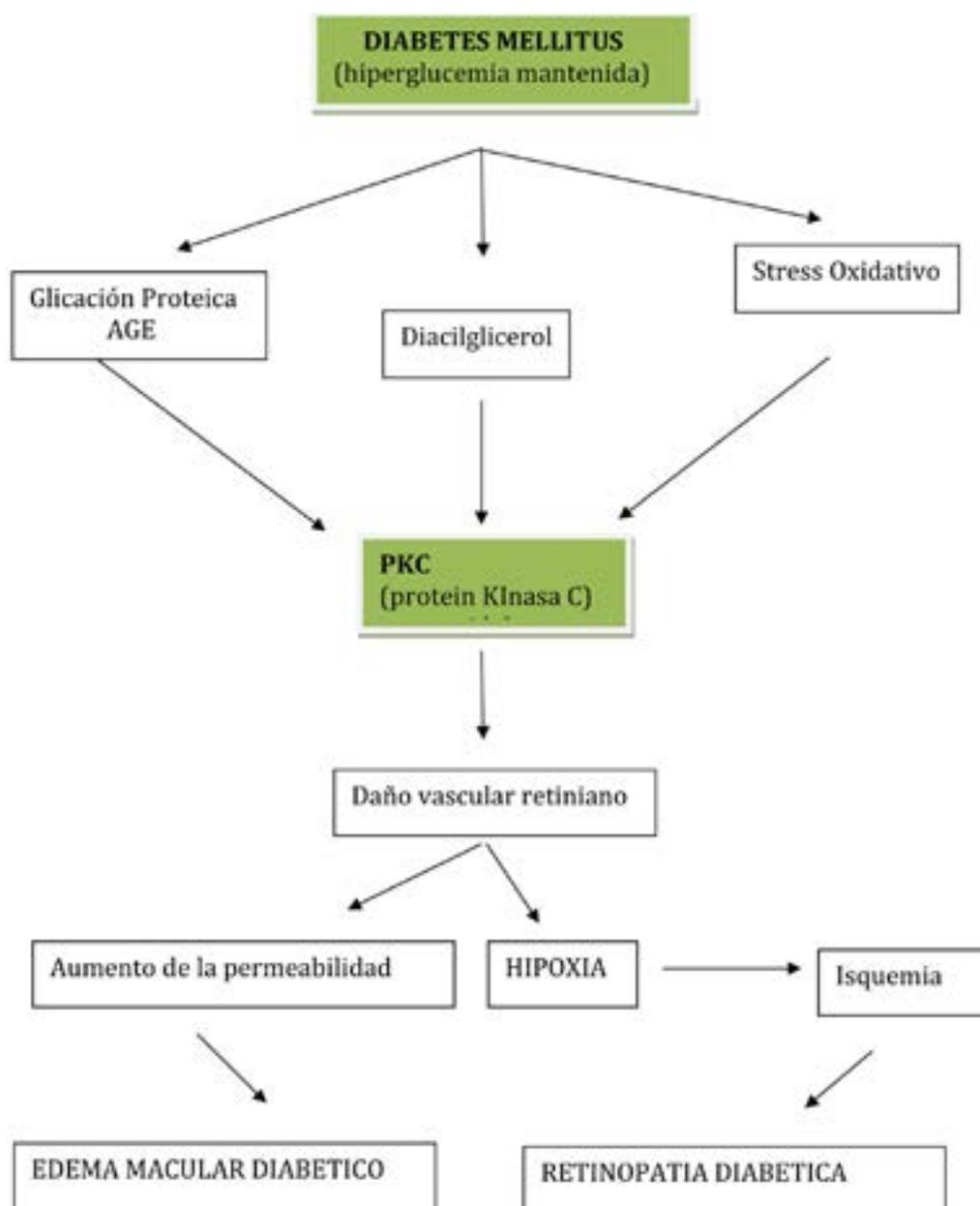


Figura 1: Mecanismos patogénicos en la Retinopatía Diabética y el Edema Macular.

Por otro lado, el aumento mantenido de la glucemia lleva consigo un aumento del espesor de la membrana basal de los capilares en la capa de fibras nerviosas y en la plexiforme externa, así como una reducción de la ratio pericitos/capilares, una apoptosis de las células capilares y una reducción de la actividad de algunas enzimas como la superóxido dismutasa o la catalasa.

Los productos finales de la glicación proteica (AGEs) (11) que se acumulan en condiciones de hiperglicemia juegan un papel muy importante en la patogenia de la RD al inducir una clara alteración del «cross-linking» de las proteínas debilitando la pared vascular y alterando su estructura y permitiendo la interacción con el receptor para los AGE, e inducir la señal intracelular que potencia el estrés oxidativo y el aumento de la síntesis y liberación de esos factores y citoquinas anteriormente mencionada.

Todas estas alteraciones metabólicas al activar a la PKC también estimulan la acción del diacil glicerol (DAG) (12)

Por otro lado, la activación del ROS produce estrés oxidativo al incrementar la actividad de la NADPH oxidasa. Otros efectos derivados de la activación de la PKC son la inhibición de la expresión de la óxido sintetasa y del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la disminución de la producción de óxido nítrico en las células del músculo liso (13).

La activación de la PKC también induce la expresión del TGF β , que estimula la fibrosis que está implicada en la activación del NF- κ B y que conecta el estrés oxidativo con la inflamación (14).

Desde el punto de vista anatómico estas alteraciones bioquímicas se traducen en:

* **ruptura de la barrera hematorretiniana** y por lo tanto son responsables del aumento de la permeabilidad vascular:

Alteración de las «*tight junctions*» endoteliales.

Pérdida de pericitos.

Debilidad de la pared capilar.

Aumento de la síntesis y liberación del VEGF.

Esta alteración de la barrera se traduce en la aparición en el fondo de ojo de microaneurismas, exudados y hemorragias y cuando afecta al área macular en la aparición de un edema de mácula.

Por otro lado, la oclusión microvascular está causada por:

Engrosamiento de la membrana basal.

Proliferación anormal del endotelio capilar.

Aumento de la adhesión plaquetaria.

Aumento de la viscosidad sanguínea.

Defecto en la fibrinólisis.

FACTORES DE RIESGO

La etiopatogenia de la RD, como ya se ha mencionado, es multifactorial y muy compleja y se ve modulada por varios factores de riesgo que tradicionalmente se clasifican en NO modificables y modificables (15):

Factores de riesgo NO modificables	Factores de riesgo SÍ modificables
Duración de la Diabetes	Grado de control metabólico
Edad	HTA
Nivel de Retinopatía	Dislipemia
Albuminuria	Tabaco
Embarazo	Anemia, hipotiroidismo

Diep T. Diabetes Res Clin Pract 2013, jun, 100(3)-2998-305.

La identificación de estos factores de riesgo y el estudio de su papel en la aparición y progresión de las complicaciones de la diabetes ha sido el objetivo fundamental de los grandes estudios epidemiológicos que se pusieron en marcha en las últimas décadas del siglo XX y cuyas conclusiones nos han permitido ir controlando cada día mejor esta enfermedad (16-21).

Dentro de los no modificables, y aun siendo relevantes todos, el más importante es el tiempo de evolución, pues con más de 20 años de evolución se sabe que esta complicación la padecen el 66% de los diabéticos tipo 2 y casi un 100% de los diabéticos tipo 1.

El grado de control metabólico es el factor modificable más importante. La tabla 1 muestra los estudios más relevantes a la hora de analizar su importancia.

Tabla 1. Principales estudios poblacionales en RD y EMD

ESTUDIOS POBLACIONALES CLAVES PARA LA PREVENCIÓN		
1978	Diabetic Retinopathy Study	DRS
1984	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	ETDRS
1981	Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study	DRVS
1993	Diabetes Control and Complications trial	DCCT
1998	United Kingdom Prospective Diabetes Study	UKPDS
1979	Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy	WESDR

Signos y síntomas

Las alteraciones inducidas por la hiperglucemia crónica tanto en relación con el aumento de la permeabilidad como a la aparición de fenómenos vasculares obstructivos se traducen en una serie de signos oftalmoscópicos que permiten establecer el grado de severidad de la complicación en cada paciente. De ahí que la exploración de fondo de ojo sea la base para el diagnóstico de la retinopatía diabética y el eje fundamental de los programas de cribado.

Un diagnóstico mucho más preciso se obtiene cuando se recurre a las exploraciones complementarias y a la imagen multimodal, que aportan muchos más detalles y precisión y que por lo tanto permiten llevar a cabo un manejo más adecuado.

Un dato especialmente relevante al hablar de retinopatía diabética desde el punto de vista clínico es que se trata de una enfermedad asintomática en sus estadios iniciales y que cuando aparece la sintomatología el proceso está ya relativamente avanzado. Esta ausencia de correlación entre los síntomas y el grado de afectación explica por qué es necesario realizar la exploración del fondo de ojo a todos los pacientes diabéticos aun sin sintomatología.

En cuanto a los signos clínicos los microaneurismas son la primera lesión que aparece y que traducen el daño que sobre la pared vascular está produciendo la hiperglucemia crónica mantenida. Se considera que su número, distribución y velocidad de recambio tienen valor pronóstico.

También traducen el daño sobre la pared vascular y el aumento de la permeabilidad las hemorragias y los exudados lipídicos.

A los signos que aparecen como consecuencia de la alteración de la permeabilidad se suman los derivados de la aparición de los fenómenos vasculares obstructivos: los exudados algodonosos, la tortuosidad y las anomalías vasculares intrarretinianas.

En fase ya mucho más avanzada y cuando ya hay un claro predominio de los fenómenos vasculares obstructivos, la isquemia retiniana masiva entra en juego, se estimula la síntesis y liberación del VEGF por el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y comienza la neovascularización de la retina, que es el signo que pone de manifiesto el comienzo de la retinopatía diabética proliferante y de riesgo de ceguera por el desarrollo de hemovítreo o desprendimientos traccionales de retina.

Es tan clara la secuencia de aparición de estos signos que ya desde la publicación de los resultados del ETDRS se utiliza una clasificación del estadio de severidad en función del tipo, número y distribución de estos signos oftalmoscópicos (17).

Clasificación

La clasificación planteada y utilizada en el ETDRS es una clasificación numérica y difícil de utilizar en la práctica clínica debido a su complejidad. Requiere de la realización de fotografías de los 7 campos de la retina en estereopsis y del análisis detallado del tipo y número de lesiones que aparece en cada uno de ellos. Consume mucho tiempo y mucha experiencia. Por este motivo, se planteó la necesidad de desarrollar una clasificación alternativa, que pudiera ser utilizada en la práctica clínica, que se basara en el análisis detallado del fondo de ojo y que se correspondiera con los estadios de severidad del ETDRS de la manera más fiable posible. Surge así la clasificación clínica de la severidad de la RD (23) (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación Clínica Internacional de la Retinopatía Diabética (23)

Nivel Severidad RD	Signos oftalmoscópicos
Sin RD aparente	Sin anomalías
RDNP leve	Sólo microaneurismas
RDNP moderada	Microaneurismas asociados a: <ul style="list-style-type: none"> • <20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes, • exudados duros, • «exudados» algodonosos, • arrosamiento venoso en 1 solo cuadrante.
RDNP severa	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • >20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes, • arrosamiento venoso en al menos 2 cuadrantes, • IRMA en uno o más cuadrantes.
RDNP muy severa	Microaneurismas junto al menos dos de los hallazgos anteriores.
RDP	Al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • neovascularización, • hemorragia vítrea o prerretiniana.

RDNP: Retinopatía Diabética no Proliferativa. RDP: Retinopatía Diabética Proliferativa. IRMA: Anomalías microvasculares intrarretinianas.

Diagnóstico. La imagen multimodal

El diagnóstico de la RD es clínico y se hace tras la observación del fondo de ojo de manera detallada bajo midriasis farmacológica, pero son las exploraciones complementarias -las pruebas de imagen- las que nos permiten afinarlo.

Retinografías

La retinografía en color tiene un papel claro y definido en el diagnóstico de la RD, la detección precoz de la progresión de la enfermedad y la monitorización de la respuesta al tratamiento.

Durante muchos años la fotografía de fondo de ojo convencional (CFP) ha sido la herramienta principal de evaluación de las alteraciones del polo posterior (24).

Sin embargo, para clasificar y establecer el grado de severidad de la RD se han requerido múltiples imágenes en estéreo de diferentes campos del fondo de ojo, técnica que por otro lado resulta muy laboriosa, difícil de realizar y que exige mucho tiempo.

La llegada de las retinografías de campo amplio o ultra amplio ha supuesto un gran avance en la superación de estas limitaciones. Los nuevos retinógrafos de campo amplio como el Optos 200Tx, Optos Daytona, o el Optos California (Optos Plc, Dunfermline, UK), permiten obtener de manera no cruenta y rápidas imágenes de 200°.

Además, las fotografías de campo ultra amplio permiten ir más allá de los 7 campos del ETDRS y detectar más patología retiniana y requieren mucho menos tiempo (170 sg vs. 370 sg).

Uno de los inconvenientes de la retinografía de campo amplio es la distorsión de las imágenes que se produce en la periferia como consecuencia de la transformación de una imagen tridimensional en una bidimensional (11).

Angiofluoresceingrafía (AFG)

La AFG ha jugado un papel muy importante en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con RD. La identificación de las áreas de no perfusión capilar y el alargamiento de la zona avascular foveal (FAZ) han permitido monitorizar la evolución del proceso y establecer el pronóstico funcional. Además, la AFG ha permitido identificar las áreas de aumento de la permeabilidad y de rezume, resultando clave en la tipificación del edema y en la identificación de las zonas de neovascularización.

Su uso en la práctica clínica ha ido variando en función del conocimiento de la enfermedad y de la evolución de la imagen multimodal. Ha pasado de realizarse de manera sistemática a todos los pacientes diabéticos para ver si tenían o no retinopatía diabética a realizarse solo en pacientes con edema macular diabético o pacientes

con sospecha de neovascularización no visible o pérdidas inexplicables de agudeza visual (28).

En la actualidad su uso se ha reducido mucho con la llegada de la OCTA si bien es cierto que las AFG de campo amplio son muy valiosas al estudiar el daño que se produce en la extrema periferia

Además, OCTA y AFG no son equivalentes: la OCTA no permite detectar rezume y además se centra en un área muy concreta y limitada de la retina, que es la zona central. (29).

Un dato para tener en cuenta en estas imágenes de campo amplio es que no hay forma de cuantificar las áreas de no perfusión en unidades de medida (ejemplo mm²), pero sí se puede establecer un índice isquémico para cuantificarlas.

Tomografía de Coherencia Óptica

La tomografía de coherencia óptica (OCT) proporciona detalles estructurales de la retina y los cambios cualitativos y cuantitativos son útiles a la hora de monitorizar la enfermedad vascular diabética (30).

Los recientes avances tecnológicos han permitido la llegada de la OCT angiografía (OCTA), que proporciona imágenes de los vasos finos en el área macular y en el disco óptico sin la necesidad de introducir ningún tipo de contraste y colorante (29).

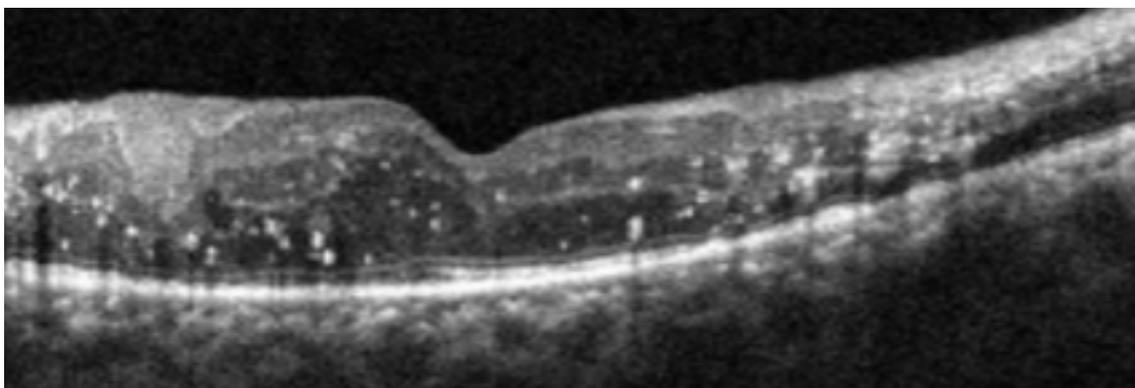


Figura 2: Corte tomográfico de un EMD crónico con múltiples puntos hiperreflectivos.

Los parámetros inicialmente evaluados en todos los ensayos clínicos han sido:

- * La existencia de componente traccional.
- * El espesor macular central.
- * El grado de afectación central.
- * El tipo de edema: difuso, quístico o con desprendimiento neurosensorial.
- * La presencia de biomarcadores.

Se han establecido diversas clasificaciones del edema macular diabético en función de las características tomográficas siendo la de Panozzo la más utilizada (21).

Biomarcadores

Un biomarcador es una sustancia o prueba de imagen que se correlaciona con una determinada actividad biológica

- **Un biomarcador.**

- Permite entender mejor la patogenia de la enfermedad.
- Permite predecir la evolución y las complicaciones de la enfermedad.
- Permite evaluar la respuesta al tratamiento.

Dentro de los marcadores de imagen se han identificado los cambios vasculares y de los mediadores sistémicos las medidas de glucemia, lípidos, TA, peso corporal y tabaco o embarazo. En la actualidad se han identificado diversos mediadores de RD, muchos relacionados con la inflamación y la angiogénesis.

Los biomarcadores de imagen son sin duda alguna los más relevantes en el momento actual y son sobre todo (32):

1. La **Desorganización de las capas internas (DRIL)**, que se define como la incapacidad de distinguir entre la capa de células ganglionares, el complejo de la plexiforme interna, la nuclear interna y la plexiforme externa.
 - La DRIL se mide en OCT B-scans en el mm central de la retina
 - La Desorganización de más del 50% o de $>500\mu\text{m}$ del área central es considerada significativa y se asocia a peor pronóstico visual en ojos tanto con edema como sin él
2. **Últimas apreciaciones sobre DRIL**
 - a) Correlación con la extensión y áreas de no perfusión.
 - b) Grado de severidad de RD.
 - c) La presencia de DRIL se asocia con la disrupción de las capas externas, especialmente la zona de los elipsoides (EZ) y la membrana limitante externa (ELM).
3. Los Focos Hiperreflectivos retinianos (HRF) aparecen como puntos hiperreflectivos en la OCT en el EMD.

Los HRF se caracterizan por:

 - a) un tamaño menor de $30\mu\text{m}$,
 - b) la ausencia de sombra posterior
 - c) una reflectividad similar a la capa de fibras nerviosas y
 - d) la migración hacia las capas externas con la progresión de la enfermedad bajo la influencia de varios mediadores inflamatorios que incluyen al VEGF
4. El tamaño y la localización influyen en el pronóstico funcional.
5. Los quistes se clasifican en pequeños (<100), grandes (100-200) y gigantes ($200\mu\text{m}$).
6. Los grandes quistes se asocian a un peor pronóstico funcional.

También y dentro de los biomarcadores se ha tenido en cuenta el estado de la retina de cara al pronóstico funcional. La presencia de DRIL (Desorganización de las capas externas de la retina) implica un mal pronóstico funcional.

CONSENSO

Los HRF son importantes biomarcadores de imagen de inflamación:

- El tamaño y el número de los HRF puede reducirse tras el tratamiento con anti-VEGF y los implantes de corticosteroides.
- Los implantes ofrecen mejores resultados que los fármacos antiVEGF en pacientes con EMD y HRF.
- Muy frecuentemente un elevado número de HRF en la SD-OCT se asocia con una recurrencia precoz del edema.
- El tamaño y la localización influyen en el pronóstico funcional.
- Los quistes se clasifican en pequeños (<100), grandes (100-200) y gigantes (200 μm).

Los grandes quistes se asocian a un peor pronóstico funcional.

Programas de Cribado

La elevada prevalencia de diabetes y del síndrome metabólico y las características que definen y configuran la RD hacen de esta enfermedad una firme candidata a la implantación de los programas de cribado.

Wilson and Jungner, en 1968 (36), establecieron las reglas del cribado en medicina y poco tiempo después estas fueron aceptadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

De acuerdo con esto los principios básicos del cribado son los siguientes:

- * La enfermedad tiene que ser un problema de salud pública.
- * Tiene que existir un tratamiento capaz de evitar el problema.
- * Tiene que haber un estadio latente asintomático.
- * Tiene que existir una prueba diagnóstica sencilla y fiable.
- * Tienen que existir protocolos de tratamiento.

Características que se cumplen sin ningún problema para la RD.

Un cribado que adquiere una dimensión cada vez mayor y que tras la declaración de St. Vincent's se ha puesto en marcha en varios países. El Reino Unido ha sido el primero en implantarlo en pacientes diabéticos de más de 12 años. Un programa que comenzó en 2003 pero que alcanzó cobertura nacional 5 años después ((NHS, UK. Diabetic Eye Screening. NHS Choices. 2016. Available online: <https://www.nhs.uk/conditions/diabetic-eye-screening/> (accessed on 6 November 2017).

Este programa se basa en la captura de dos imágenes digitales de fondo de ojo por personal certificado, que son interpretadas a distancia gracias a la teleoftalmología por un técnico certificado o por un especialista

En el año 2016/2017 el sistema público de salud del Reino Unido dio a conocer los resultados del programa de cribado y mostró cómo la población incluida en el mismo ya alcanzaba el 70% pero no llegaba aún al 80% (37).

Muchos países han puesto en marcha programas similares de cribado si bien la primera interpretación de las imágenes la realiza el médico de atención primaria.

En la actualidad además se ha propuesto la incorporación a los programas de cribado de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) para aumentar así su eficacia detectando la presencia de un edema de mácula.

Por otro lado, y teniendo en cuenta los avances tecnológicos, se ha propuesto también recurrir dentro de estos programas a la incorporación de softwares de inteligencia artificial (IA).

Algunos como el IDX disponen ya de la aprobación de su uso en las campañas de detección de la Retinopatía Diabética (38). El IDX tiene una especificidad del 87%.

Un punto especial de debate a la hora de implantar un programa de cribado es a quién tiene que ir dirigido y con qué periodicidad hay que realizar el cribado.

En principio se debe cribar a todo paciente diabético registrado, dando prioridad a los «grupos de alto riesgo» como DM tipo 1 (10% del total), embarazadas, mayores de 50 años, con duración de diabetes mayor de 10 años en tipo 2 y pacientes con nefropatía o mal control metabólico.

De acuerdo con ETDRS, el riesgo de progresión de la RD no proliferante a una RD proliferante de alto riesgo es de un 17% al año y de un 44% a los 3 años. Sin embargo, el riesgo de progresión de una RD no proliferativa severa a cualquier forma de RD proliferante es de un 50% al año y de un 71% a los 3 años, lo cual es la base de la Clasificación Internacional de la retinopatía diabética y de la necesidad de ir acortando los periodos de revisión conforme aumenta la severidad de la enfermedad.

En casos de sospecha de afectación macular se debe considerar una segunda línea de cribado con OCT para definir la derivación al oftalmólogo.

El cribado en líneas generales es anual, pero puede ser bianual si en ninguno de los dos ojos se detecta RD en los dos últimos exámenes y aunque existan otros factores que son de menor riesgo.

Si en la evaluación no se aprecian factores de riesgo el intervalo se puede extender hasta 4 años (39).

Como aspectos positivos del cribado merece la pena destacar la precisión en el diagnóstico de RD, la reducción en el número de derivaciones innecesarias al oftalmólogo, el aumento de los pacientes revisados en el área rural, un alto grado de satisfacción tanto de pacientes como de profesionales y el diagnóstico de otras patologías.

Debe realizarse una capacitación para certificar y recertificar a los proveedores profesionales, evaluando periódicamente sus informes.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th ed; 2019.
2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012; 35: 556-564.

2.4A. Retinopatía diabética

Alicia Pareja Ríos, María Isabel López Gálvez

3. Ahsan H. Diabetic retinopathy –biomolecules and multiple pathophysiology. *Diabetes Metab Syndr* 2015; 9: 51-54.
4. Diabetes Care and Research in Europe: the St Vincent Declaration. *G Ital Diabetol*. 1990; 10 Suppl: 143-4.
5. Gangwani RA, Lian JX, McGhee SM, Wong D, Li KK. Diabetic retinopathy screening: global and local perspective. *Hong Kong Med J*. 2016 Oct; 22(5): 486-95.
6. Gunasekaran DV, Ting DSW, Tan GSW, Wong TY. Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening, prediction and management. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020 Sep; 31(5): 357-365.
7. Curtis TM, Gardiner TA, Stitt AW. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: clues towards understanding pathogenesis? *Eye (Lond)* 2009; 23: 1496-1508.
8. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May; 98(5 Suppl): 786-806.
9. Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res*. 2017 Oct; 139: 7-14.
10. D.A. Antonetti, R. Klein, T.W. Gardner. Diabetic retinopathy. *New England Journal of Medicine*, 366 (13) (2012), pp. 1227-1239.
11. Stitt AW. AGEs and diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Oct; 51 (10): 4867-74.
12. Mandarino LJ. Current hypotheses for the biochemical basis of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1992 Dec; 15(12): 1892-901.
13. Idris I, Donnelly R. Protein kinase C beta inhibition: A novel therapeutic strategy for diabetic microangiopathy. *Diab Vasc Dis Res*. 2006 Dec; 3(3): 172-8.
14. Lang GE, Kampmeier J. Die Bedeutung der Proteinkinase C in der Pathophysiologie der diabetischen Retinopathie [The role of protein kinase C in the pathophysiology of diabetic retinopathy]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2002 Nov; 219 (11): 769-76.
15. Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Jun; 100(3): 298-305.
16. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May; 98(5 Suppl): 786-806.
17. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May; 98(5 Suppl): 823-33. PMID: 2062515.
18. Charles S. Diabetic retinopathy vitrectomy study. *Arch Ophthalmol*. 1986 Apr; 104(4): 486, 488. doi: 10.1001/archoph.1986.01050160038003.
19. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 381-389.
20. 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(9131): 837-853.
21. Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: a review. *Diabetes Metab Rev*. 1989 Nov; 5(7): 559-70.
22. Ghamdi AHA. Clinical Predictors of Diabetic Retinopathy Progression; A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev*. 2020; 16(3): 242-247.
23. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdager JT; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 Sep; 110(9): 1677-82.
24. IPIyasena MMPN, Murthy GVS, Yip JLY, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of detection of any level of diabetic retinopathy using digital retinal imaging [published correction appears in *Syst Rev*. 2019 Apr 30; 8(1): 106]. *Syst Rev*. 2018; 7(1): 182.

2.4A. Retinopatía diabética

Alicia Pareja Ríos, María Isabel López Gálvez

25. Kumar V, Surve A, Kumawat D, et al. Ultra-wide field retinal imaging: A wider clinical perspective. *Indian J Ophthalmol*. 2021; 69(4): 824-835.
26. Salz D.A., Witkin A.J. Imaging in diabetic retinopathy. *Middle East Afr. J. Ophthalmol*. 2015; 22: 145-150.
27. Cunha LP, Figueiredo EA, Araújo HP, et al. Non-Mydriatic Fundus Retinography in Screening for Diabetic Retinopathy: Agreement Between Family Physicians, General Ophthalmologists, and a Retinal Specialist. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9:251. Published 2018 May 18.
28. afgSalz DA, Witkin AJ. Imaging in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015 Apr-Jun; 22(2): 145-50.
29. Chua J, Sim R, Tan B, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes and Diabetic Retinopathy. *J Clin Med*. 2020; 9(6): 1723. Published 2020 Jun 3.
30. Drexler W., Fujimoto J. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog. Retin. Eye Res*. 2008; 27: 45-88.
31. Tran K, Pakzad-Vaezi K. Multimodal imaging of diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Nov; 29(6): 566-575.
32. Johannesen SK, Viken JN, Vergmann AS, Grauslund J. Optical coherence tomography angiography and microvascular changes in diabetic retinopathy: a systematic review. *Acta Ophthalmol*. 2019 Feb; 97(1): 7-14.
33. Kwan CC, Fawzi AA. Imaging and Biomarkers in Diabetic Macular Edema and Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2019 Aug 31; 19(10): 95.
34. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer; 12(1-2): 159-95. doi: 10.1900/RDS.2015.12.159. Epub 2015 Aug 10.
35. Adki KM, Kulkarni YA. Potential Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2020; 16(9): 971-983
36. Wilson J, Jungner G. The principles and practice of screening for disease, Public Health Papers. Geneva: WHO; 1968.
37. Public Health England. NHS Diabetic Eye Screening Programme: Summary Statistics for England, 1 April 2015 to 31 March 2016; Public Health England: London, UK, 2016. Availableonline: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/605040/Diabetic_eye_screening_summary_infographic_2015_to_2016.pdf
38. Savoy M. IDx-DR for Diabetic Retinopathy Screening. *Am Fam Physician*. 2020 Mar 1; 101(5): 307-308.
39. Mehlsen J, Erlandsen M, Poulsen PL, Bek T. Individualized optimization of the screening interval for diabetic retinopathy: a new model. *Acta Ophthalmol*. 2012; 90: 109-14.