

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

RETINA

2. Enfermedades vasculares de la retina

2.4B

Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP)

Marta Suárez Leoz



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

La **clasificación clínica** de la RD (1,2) está basada como ya se ha comentado en los resultados del ETDRS y clasifica la retinopatía en:

- Sin RD aparente
- RD no proliferativa (RDNP) y esta a su vez en:
 - Leve: solo microaneurismas
 - Moderada:
 - * microaneurismas asociados a menos de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los cuadrantes
 - * exudados duros,
 - * manchas algodinosas,
 - * arrosamiento venoso en solo un cuadrante
 - Severa:
 - * más de 20 hemorragias retinianas en cada cuadrante
 - * arrosamiento venoso en más de dos cuadrantes
 - * Anomalías intravasculares intrarretinianas (AMIR) en uno o más cuadrantes
- RD proliferativa (RDP):
 - Neovasos y/o hemorragia vítrea o prerretiniana.

En el caso de que el paciente presente edema macular diabético (EMD) la RD será al menos RDNP moderada (3,4).

CONTROL OFTALMOLÓGICO

Pacientes con RDNP leve requerirán un cribado anual. Se recomienda adelantar el control si se trata de un paciente mal controlado, con paso reciente a insulina y en caso de las embarazadas, donde la recomendación es un control trimestral hasta el parto y luego cada 6 meses el primer año tras el parto.

Si la retinopatía es moderada habrá que revisarlos cada 2 a 6 meses, dependiendo de que tengan EMD o no. Si no existe edema macular el control se hará cada 3 a 6 meses dependiendo del nivel.

En casos de RDNP severa el control debe realizarse cada 3 o 4 meses, siendo incluso más frecuente en caso de mal control metabólico (5,6).

FISIOPATOLOGÍA

La **RD** es debida a la existencia de episodios hiperglucémicos prolongados. Los niveles elevados de glucosa en sangre conducen a una regulación aberrante de una serie de vías bioquímicas, lo que en última instancia conduce a la producción de superóxido y la carga de estrés oxidativo en los tejidos de la retina. En consecuencia, la disfunción mitocondrial, la inflamación y la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) impulsada por la hipoxia, dan lugar a apoptosis vascular y neuronal, lo que con-

duce a neovascularización y a un incremento de la permeabilidad vascular (2) Los primeros cambios histopatológicos que se producen en la microvasculatura retiniana son un engrosamiento de la membrana basal y la pérdida de pericitos, que conducen a la rotura de la barrera hematorretiniana interna y con ello a la hiperpermeabilidad vascular y el edema. La pérdida de las uniones firmes entre las células del epitelio pigmentado de la retina también lleva a la rotura de la barrera hematorretiniana externa. La isquemia retiniana induce la síntesis de VEGF que a su vez incrementa la permeabilidad capilar e induce la neovascularización.

La variedad de tratamientos actualmente disponibles refleja la compleja patología de la RD, e incluyen el control sistémico, la fotocoagulación con láser, fármacos anti-VEGF, glucocorticoides y la vitrectomía.

PARADIGMAS DE TRATAMIENTO ACTUALES EN LA RDNP

Control sistémico

El manejo de la RD implica un abordaje multidisciplinar, de forma que exista un tratamiento coordinado entre el oftalmólogo y el médico que controle al paciente. El paciente debe controlar la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la dislipemia, la anemia, la hipertensión arterial, el sobrepeso, el estado renal y se recomienda dejar de fumar. El ejercicio físico también se asocia a una menor severidad de la RD, independientemente de su efecto sobre la hemoglobina glicosilada y el índice de masa corporal (7).

Control glicémico

Una serie de grandes ensayos clínicos (DCCT, UKPDS y ACCORD) han demostrado que la aparición y la gravedad de la RD pueden prevenirse con un control intensivo de la glucemia, reduciendo los niveles de glucosa en sangre tanto como sea posible mientras se evite la aparición de efectos secundarios graves por la aparición de hipoglucemias. Se ha demostrado que los efectos positivos del control glucémico pueden extenderse hasta 10 años por el fenómeno «memoria metabólica» (8-11).

Además, la terapia intensiva es más eficaz cuando se realiza en los primeros 5 años de la enfermedad que cuando se lleva a cabo una vez se han comenzado a desarrollar las complicaciones. La terapia intensiva con insulina, sobre todo si se usa una bomba de insulina, previene la RD en pacientes con DM tipo 1 (12).

El UKPDS también demostró que el control estricto de la tensión arterial disminuía la progresión de la RD y el deterioro de la agudeza visual (13).

No obstante, una mejoría rápida en el control de la glucemia con una bajada rápida de los niveles de hemoglobina glicosilada puede provocar un empeoramiento de la RD y el EMD que pueden ser causa de disminución visual permanente. Las probabilidades de

que esto ocurra serán mayores cuando más avanzado sea el grado de RD y más rápida sea la bajada de la HbA1c (14,15).

Bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina (SRA)

El bloqueo del SRA se puede llevar a cabo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de A II (ARA II).

Un estudio buscó comparar los efectos del inhibidor de la ECA enalapril con el inhibidor del receptor de angiotensina-II tipo I losartán sobre la progresión de la RD. No se encontró ningún efecto estadísticamente significativo, lo que sugiere que cualquiera de los mecanismos de inhibición de la vía SRA fue igualmente eficaz. Además, se demostró que el uso de candesartán cilexetilo, un inhibidor del receptor de angiotensina-II, en pacientes con DM tipo 1 y RD leve y sin tratamiento previo, inhibe la progresión de la enfermedad (16,18).

Inhibidores de la proteínquinasa (PKC)

Se ha demostrado que la ruboxistaurina, un inhibidor específico de PKC-beta, disminuye la ruptura de la barrera hematorretiniana en modelos animales de RD. Sin embargo, en ensayos clínicos en humanos, se observaron reducciones modestas en la pérdida de visión en el grupo de estudio, y el efecto del fármaco sólo fue significativo cuando se combinó con fotocoagulación con láser (19).

Fenofibrato y estatinas

El fenofibrato es un activador alfa del receptor activado por el proliferador de peroxisomas que aumenta la lipólisis y la eliminación de triglicéridos del plasma sanguíneo mediante el aumento de la lipoproteína lipasa y la disminución de la síntesis de apoproteína C III. Si bien la evidencia reciente sugiere que el riesgo de aparición y desarrollo de RD se mitiga con el tratamiento con fenofibrato en pacientes con DM tipo 2, el mecanismo por el cual esto ocurre parece actuar independientemente de la disminución de los niveles sistémicos de lípidos de alta densidad y triglicéridos en ensayos clínicos como el ACCORD (20,21).

Los estudios con estatinas y su papel en el retraso del inicio y la gravedad de la RD han arrojado resultados similares a los obtenidos con los fibratos (22-24).

Dieta y complementos dietéticos

Los resultados recientes del ensayo de prevención con dieta mediterránea (PREDIMED) han demostrado que la modificación de la dieta que implica el consumo de ácidos

grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga disminuye el riesgo de desarrollo de RD. El estudio de suplemento de función visual para la diabetes proporciono apoyo para el beneficio de la suplementación dietética en RD (24).

Las terapias complementarias más nuevas, como los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (AR del GLP-1), se emplean cada vez más para regular mejor las fluctuaciones de glucosa sérica en la DM y también parecen conferir algún beneficio en la reducción de la gravedad de la RD (25,26).

Así mismo los avances recientes en el desarrollo del páncreas artificial son prometedores para un mejor control de la progresión de la DM y la RD (27,28)

Terapia con glucocorticoides

El uso de tratamientos con glucocorticoides sistémicos y oculares, incluido el acetónido de triamcinolona (AT), ha sido parte de la práctica clínica durante más de 50 años. En la retinopatía diabética hay un incremento de citoquinas inflamatorias, con lo que los corticoides van a actuar sobre otros factores, además del VEGF. Se ha demostrado que los glucocorticoides reducen el edema macular. Las inyecciones de AT intravítreas demostraron reducciones en el grosor de la retina y una mejora concomitante en el 56% de los ojos en cinco líneas en la tabla optométrica de Snellen en un ensayo clínico del 2001 (29).

Más recientemente, se han diseñado varios corticosteroides como implantes intraoculares de liberación sostenida para reducir la carga y los riesgos asociados con el retratamiento. Se están empleando en inyección intravítrea el implante de dexametasona y de fluocinolona. El estudio RD-Pro-Dex, realizado sobre 60 pacientes con RDNP y EMD ha mostrado que el implante de DEX puede no solo retrasar la progresión de la RD sino también mejorar la gravedad de la RDNP a lo largo de 24 meses. Sin embargo, en la actualidad no cuenta con la aprobación en ficha técnica para esta indicación (30-32). Los efectos secundarios de los corticoides incluyen hipertensión ocular, sobre todo en pacientes jóvenes y catarata.

Fotocoagulación láser

En un ensayo clínico aleatorizado, realizado en los años 70, a gran escala en EE. UU. (estudio de la retinopatía diabética, DRS) demostró que el tratamiento con láser macular reduce el riesgo de pérdida visual severa en pacientes con EMD del 28% al 11% (33)

Más tarde surgió la cuestión clínica de si la aplicación temprana de la panfotocoagulación (PRF) antes del desarrollo de la retinopatía diabética proliferativa (RDP) ayudaría a reducir el riesgo de progresar a RDP y, por tanto, ayudaría a reducir el riesgo de progresar a pérdida visual severa. Para responder a esta pregunta, se puso en marcha el Estudio para el tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS). La PRF completa redujo el riesgo de desarrollar características de alto riesgo en un 50% de los pacientes y las tasas de pérdida visual severa fueron bajas (34).

En 2002, se formó la Red colaborativa de investigación clínica de la retinopatía diabética (Red DRCR) para facilitar la investigación clínica multicéntrica de la retinopatía diabética y el edema macular diabético y se realizaron numerosos ensayos clínicos que llevaron a la conclusión de que algunos pacientes con RDNP severa se benefician de la fotocoagulación panretiniana temprana (PRF).

Este tratamiento se recomienda en aquellos pacientes con RDNP severa y mayor riesgo de progresar:

- DM tipo 2 con mal control metabólico.
- Pacientes que no cumplen con las revisiones habituales.
- Presencia de retinopatía diabética proliferativa en el otro ojo.
- Evidencia de progresión.
- Pacientes con catarata que pueda dificultarnos en un futuro la realización de la PRF y antes de la cirugía de la catarata.
- Embarazo.
- Presencia de áreas de isquemia extensas, detectadas por angiografía.
- Algunos estudios sugieren también la realización de PRF en pacientes con DM tipo 1 y RDNP severa.

El tratamiento, con el láser convencional, lo haremos en varias sesiones separándolas al menos 15 días, para no favorecer la aparición de EMD (35).

Si no hay EMD se puede hacer en una sola sesión con láser multispot, aunque hay que tener en cuenta que, con el láser convencional, el pulso es de mayor duración, la quemadura se expande sobre un área más grande y es una quemadura más densa, lo que hace que el tratamiento sea más efectivo. Con el láser en patrón, la quemadura tiende a contraerse, con un área tratada más pequeña, una quemadura más leve y un tratamiento menos efectivo. En general, se necesitan entre un 50% y un 75% más de quemaduras con láser en patrón que con el láser convencional para controlar la enfermedad (36-38).

En los casos con RDNP severa que decidamos realizar una PRF y que presenten EMD se tratará primero este y posteriormente haremos la panfotocoagulación. Si no podemos disminuir el grosor macular por debajo de las 300 micras, algunos trabajos proponen el uso concomitante de anti-VEGF para minimizar el impacto del láser sobre la mácula. Aunque esta indicación está fuera de ficha técnica y no dispone de evidencia científica de primer nivel por el momento (39-41).

Terapéutica anti-VEGF

La inhibición de VEGF ha sido el tratamiento estándar para el EMD durante más de 10 años, y los beneficios de la terapia anti-VEGF han sido bien documentados en varios ensayos clínicos aleatorios. La eficacia del Bevacizumab y Ranibizumab quedó establecida en 2010 y la de Aflibercept en 2014 (41-44).

Las propiedades anti-permeabilidad de estos agentes anti-VEGF no solo promueven la resolución anatómica del EMD, afectando favorablemente los resultados de la agudeza vi-

sual, sino que también se ha demostrado que sus propiedades anti-angiogénesis retardan o incluso revierten la progresión de muchas características de la retinopatía diabética.

El primer ensayo clínico aleatorizado a gran escala, que mostró mejores resultados de agudeza visual y resultados anatómicos en pacientes con EMD, asignados al azar a terapia intravítrea con ranibizumab y láser diferido, en comparación con láser solo, estableció los fármacos anti-VEGF como la terapia de primera línea para el EMD con afectación central (45). Desde entonces, el seguimiento prolongado de estos pacientes durante 5 años ha demostrado una mejora en la gravedad de la retinopatía diabética. En este ensayo, evaluadores enmascarados realizaron la evaluación de la gravedad de la retinopatía diabética en un centro de lectura central, utilizando fotografías de fondo de ojo en color de 7 campos estándar obtenidas al inicio del estudio, 1 año y anualmente entre los años 3 y 5. Se evaluaron los cambios en la gravedad de la retinopatía diabética para ambos ojos con RDNP y con RDP. El grupo RDNP se subdividió en clasificaciones ETDRS de RDNP moderada o mejor, RDNP moderada-grave o RDNP grave. El estudio informó que la proporción de ojos con mejoría en la gravedad de la retinopatía diabética fue similar a lo largo del tiempo y entre los subgrupos RDNP y RDP. En la visita a los 5 años, el 32% del grupo RDNP y el 23% del grupo RDP mejoraron con respecto a la gravedad de la retinopatía diabética. Dentro de los subgrupos RDNP, el 15% del grupo RDNP moderado o mejor y el 42% del grupo RDNP moderado-grave mostraron una mejora en la gravedad de la retinopatía diabética. Es importante destacar que también se observó que los ojos con RDNP que reciben terapia anti-VEGF tenían menos probabilidades de empeorar en comparación con los ojos con RDP, con una probabilidad acumulada de empeoramiento a 5 años del 18% para el grupo RDNP y del 31% para el grupo RDP (46).

Más recientemente, los resultados preliminares del ensayo de fase III PANORAMA demostraron una regresión significativa de la gravedad de la RD con Aflibercept intravítreo en comparación con las inyecciones simuladas. Aflibercept redujo a la mitad el riesgo de complicaciones en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa después de 2 años de tratamiento. Estas complicaciones incluyen retinopatía diabética proliferativa, neovascularización del segmento anterior y edema macular diabético con afectación central (47). Estos resultados son particularmente importantes para pacientes con enfermedad moderada o grave.

En el estudio de extensión del Protocolo T recientemente publicado, que siguió a pacientes que habían sido tratados durante 2 años con Ranibizumab, la agudeza visual fue mejor a los 5 años que al inicio, pero había disminuido del año 2 al año 5 (48).

Además, un análisis de subgrupos reciente de los ensayos RIDE y RISE demostró un beneficio significativo en la mejora de la gravedad de la RD con el uso de Ranibizumab en la RDNP leve y moderada (49).

En resumen, si bien estas opciones demuestran beneficios clínicos, ninguna ha logrado atenuar completamente la progresión clínica, y a diferencia de los ensayos clínicos, los datos del mundo real han demostrado que una parte significativa de los pacientes reciben un tratamiento insuficiente con anti-VEGF o muestran una alta tasa de abandono del mismo. Esto lleva a un empeoramiento de la agudeza visual y a una mayor tasa de complicaciones, por ello hay un enorme interés en desarrollar nuevas terapias (50).

El año pasado, el Brolucizumab (Novartis) fue aprobado para la degeneración macular relacionada con la edad y se encuentra en ensayos de fase 3 para el edema macular diabético.

Faricimab (Roche/Genentech), que se dirige a la angiopoyetina 2, así como al VEGF, es el que está más avanzado en el desarrollo y recientemente se han publicado resultados positivos de dos ensayos clínicos internacionales fase III, YOSEMITE y RHINE, de idéntico diseño, que evalúan el anticuerpo biespecífico Faricimab en personas con edema macular diabético (EMD). Ambos estudios alcanzaron su objetivo primario y mostraron que Faricimab, administrado cada ocho semanas y a intervalos de tratamiento personalizado de hasta 16 semanas, logró un incremento en la agudeza visual no inferior en comparación con Aflibercept cada ocho semanas. En general, Faricimab fue bien tolerado, sin que se identificaran nuevos signos de seguridad.

Además, la investigación preclínica sugiere que el tratamiento con terapia génica para la RD podría proporcionar beneficios significativos sobre las opciones de tratamiento existentes (51,52).

CASO CLINICO

Paciente de 60 años que acude en mayo de 2017 por disminución de agudeza visual en ambos ojos. Había sido intervenido de facorefractiva hacia 2 años.

En sus antecedentes personales presentaba Diabetes Mellitus tipo 2 diagnosticada hacia 8 años, hipertensión arterial e hiperlipidemia en tratamiento médico.

A la exploración inicial presentaba una AV de 0,4 es OD y 0,9 en OI.

BMC: Lentes multifocales en saco en AO.

PIO normal el AO.

Fondo de ojo derecho: Edema macular diabético con afectación central (confirmado por OCT), múltiples manchas algodonosas sobre todo peripapilares y hemorragias retinianas (fig. 1).

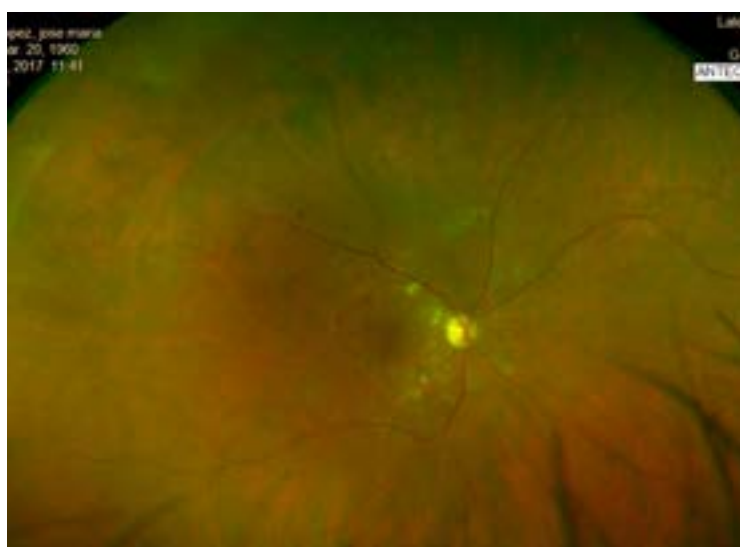


Figura 1: OD: retinopatía diabética no proliferativa con edema macular.

2.4B. Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP)

Marta Suárez Leoz

En OI presentaba además neovasos siguiendo el trayecto de la temporal inferior (fig. 2).



Figura 2: OI: RDP. Se observan neovasos temporales.

El paciente tenía dificultades para acudir a revisión, por lo que, tras valorarlo con él, se decide poner un Ozurdex en su OD y realizar panfotocoagulación en su OI (figs. 3 y 4 respectivamente).

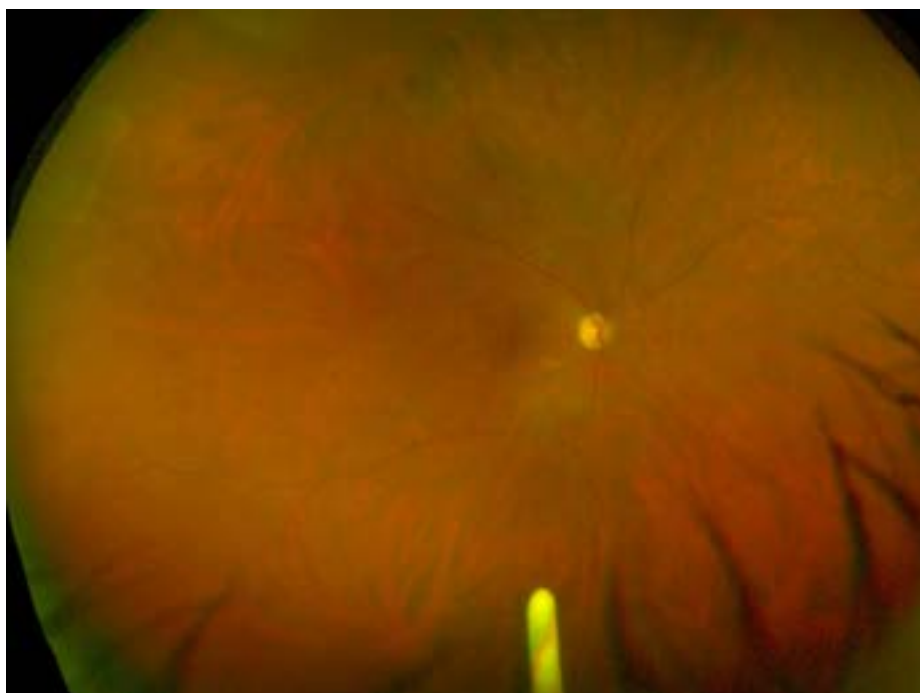


Figura 3: OD: Implante de Ozurdex intravítreo con mejoría de los signos de la RDNP.

2.4B. Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP)

Marta Suárez Leoz

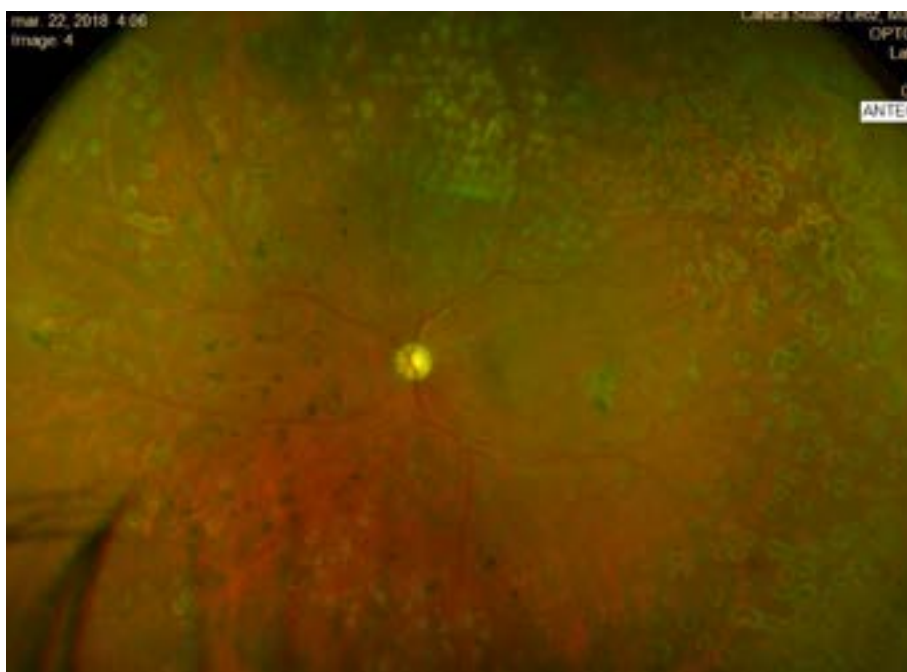


Figura 4: OI: Panfotocoagulación retiniana con regresión de los neovasos.

En el OD, además de mejorar el edema macular se observa que mejora la escala de gravedad de la RD y en su OI se observa la regresión de los neovasos.

En la revisión a los cuatro meses, de nuevo el paciente presenta edema macular y vuelve a empeorar la retinopatía diabética en su OD (fig. 5), inyectándose en esta ocasión un AntiVEGF. De nuevo se observa como mejora el edema macular y a su vez como prácticamente desaparecen los signos de la RD (fig. 6).



Figura 5: OD: A los 4 meses de la inyección de OZURDEX de nuevo se observa empeoramiento del EMD y de los signos de RD.

2.4B. Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP)

Marta Suárez Leoz

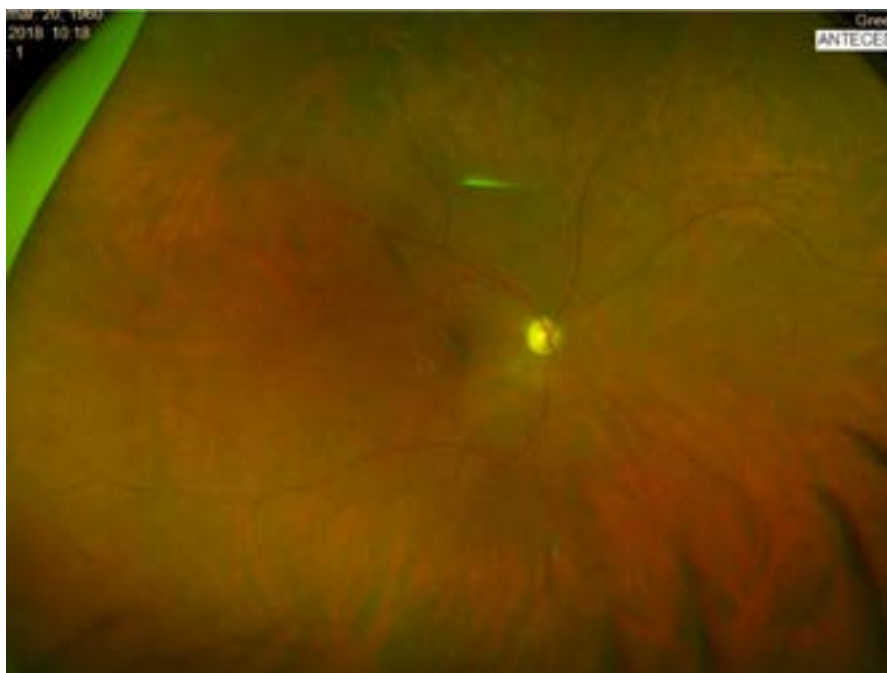


Figura 6: Tras la inyección de AntiVEGF mejoran los signos de la RD.

Al año de seguimiento y tras estar 3 meses sin tratamiento antiangiogénico la RD empeora (fig. 7) y tras reiniciar el tratamiento vuelve a mejorar (fig. 8).

La agudeza visual en la última revisión realizada en diciembre del 2020 era de 0,8 en OD y 0,9 en OI.

Como conclusión, el empleo tanto de corticoides intravítreos como de AntiVEGF puede mejorar además del EMD, la escala de gravedad de la RD. Se requieren estudios a largo plazo para valorar la permanencia del beneficio de estos tratamientos.

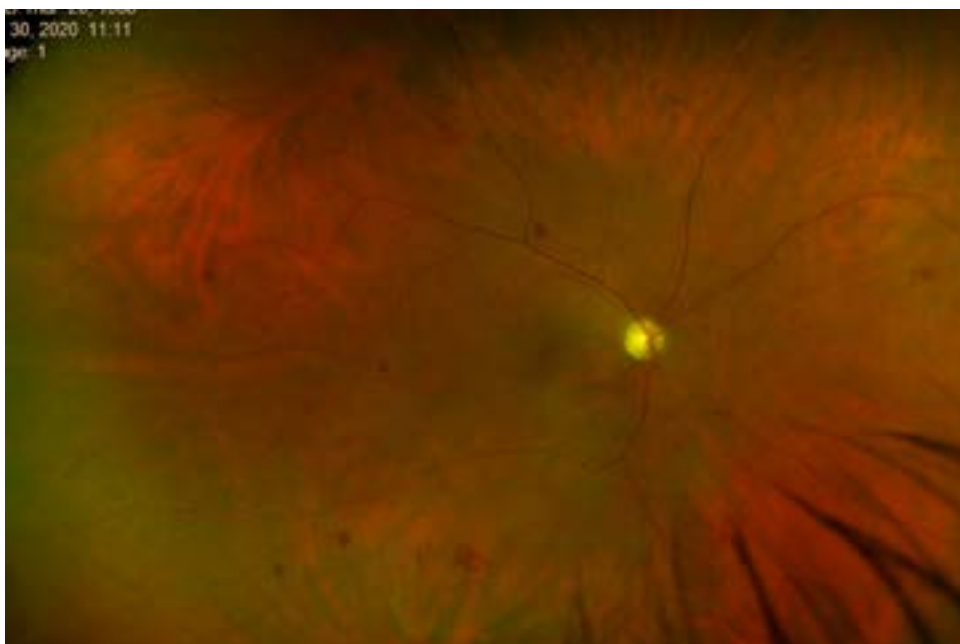


Figura 7: OD: En revisión de 3 meses sin tratamiento AntiVEGF se vuelven a observar signos de RDNP severa.

2.4B. Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP)

Marta Suárez Leoz

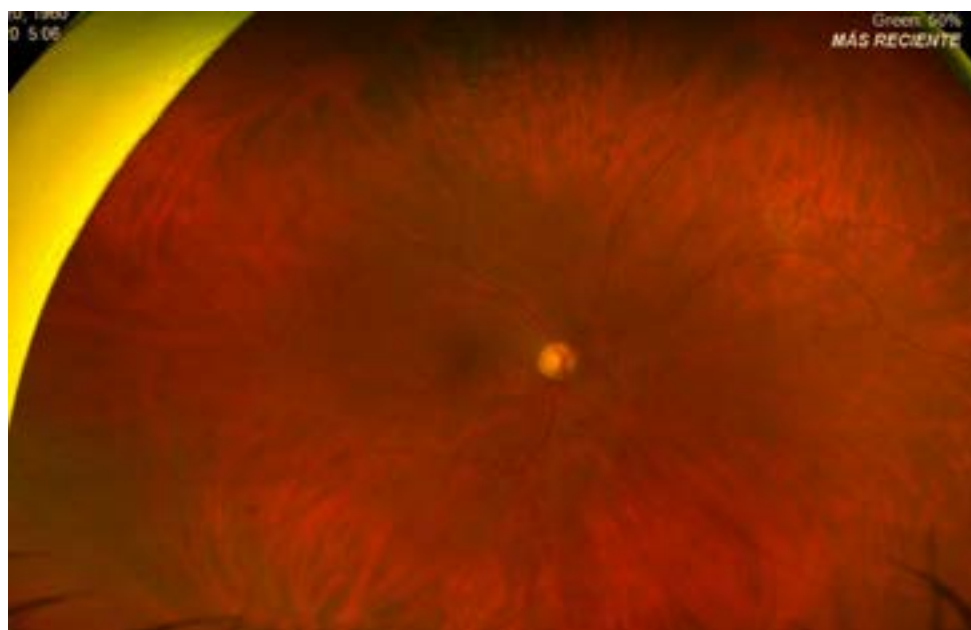


Figura 8: OD: Tras reiniciar tratamiento con AntiVEGF de nuevo vuelve a mejorar el estadiaje de la RD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35: 556-564.
2. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010; 376: 124-136.
3. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs an extension of modified Airlie House Classification. ETDRS Report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98: 786-806.
4. Wilkinson CP, Ferris F, Klein J, et al. Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and diabetic macular edema. Disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682.
5. The Royal College of Ophthalmologist clinical guidelines for diabetic retinopathy: a summary. *Diabetic Retinopathy Guidelines Working Group. Eye (Lond)* 2013; 27(2): 285-287.
6. Wong TS, Sun J, Kawasaki R, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The international Council of Ophthalmology Recommendations for screening, follow-up, referral and treatment based on resource settings. *Ophthalmology*. 2018, 24(17): 33523-6.
7. Praidoyu A, Harris M, Niakas D et al. Physical activity and its correlation to diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(2): 456-461.
8. 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(14): 977-986.
9. DCCT/EDIC Research Group. Effect of intensive Diabetes Therapy on the progression of Diabetic Retinopathy in patients with type 1 Diabetes:18 years of follow-up in the DCCT/EDIC Diabetes 2015, 64(2): 631-642.
10. Kohner EM. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy? *Diabet Med* 2008; 25(2):20-24.
11. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R et al; ACCORD Study Group. Diabetic retinopathy, its progression and incident cardiovascular events en the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2013; 36(5): 1266-71.
12. Diabetes Control and Complications Trial Epidemiology of Diabetes Intervención and Complications Research Group. Retinopathy and Nephropathy in patiens with tipo 1 diabetes four year after trial of intensive therapy. *N England J Med* 2003, 42: 381-389.

2.4B. Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP)

Marta Suárez Leoz

13. 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(7160): 703-713.
14. Iqbal A, Novodvorsky P, Heller SR. Recent updates on type 1 diabetes mellitus management for clinicians. *Diabetes Metab J*. 2018.
15. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(7): 501-512.
16. Michael M, Ronald K, Marie CG. Renal and Retinal Effects of Enalapril and Losartan in Type. 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1410-1411.
17. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomized, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2008; 372: 1394-1402.
18. Sjølie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 1385-1393.
19. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1227-1239.
20. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363: 233-244.
21. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007; 370: 1687-1697.
22. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(11): 894-900.
23. Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE. Dyslipidemia and diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2015; 122(9): 1820-27.
24. Chous AP, Richer SP, Gerson JD, et al. The Diabetes Visual Function Supplement Study (DiVFuSS). *Br J Ophthalmol*. 2016; 100: 227-234.
25. Gargiulo P, Savarese G, D'Amore C, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 agonists on macrovascular and microvascular events in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017; 27(12): 1081-1088.
26. Moreira RO, Cobas R, Lopes assis Coelho RC: combination of basal insulin and GLP-1 receptor agonist: is this the end of basal insulin alone in the treatment of type 2 diabetes? *Diabetol Metab Syndr*. 2018; 10: 26.
27. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363(3): 233-244.
28. Mozetic V, Leite R, Pacheco I et al. Statins and/or fibrates for diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Mozetic et al. Diabetol Metab Syndr* 2019; 11: 92-4.
29. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2001; 132(3): 425-427.
30. Krick TW, Bressler NM. Recent clinically relevant highlights from the diabetic retinopathy clinical research network. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018; 29(3): 199-205.
31. Bressler SB, Qin H, Melia M, et al. Diabetic retinopathy clinical research network: exploratory analysis of the effect of intravitreal ranibizumab or triamcinolone on worsening of diabetic retinopathy in a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131(8): 1033-1040.
32. Igllicki M, Zur D, Busch C, Okada M, Loewenstein A. Progression of diabetic retinopathy severity after treatment with dexamethasone implant: a 24-month cohort study the 'DR-Pro-DEX Study'. *Acta Diabetol*. 2018; 55: 541-547.
33. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol*. 1976; 81: 383-396.
34. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991; 98(5Suppl): 766-785.
35. Moutray T, Evans JR, Lois N, Armstrong DJ, Peto T, Azuara-Blanco A. Different lasers and techniques for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 201 Chhablani J, Mathai A, Rani P, Gupta V, Arevalo JF, Kozak I.

2.4B. Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP)

Marta Suárez Leoz

36. Iwami H, Pruessner J, Shiraki K, Brinkmann R, Miura Y. Protective effect of a laser-induced sub-lethal temperature rise on RPE cells from oxidative stress. *Exp Eye Res.* 2014; 124: 37-47.
37. Lavinsky D, Sramek C, Wang J, et al. Subvisible retinal laser therapy: titration algorithm and tissue response. *Retina.* 2014; 34: 87-97.
38. Comparison of conventional pattern and novel navigated panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(6): 3432-3438.
39. Figueira J, Fletcher E, Massin P, et al. Ranibizumab plus panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone for high-risk proliferative diabetic retinopathy (PROTEUS study). *Ophthalmology.* 2018; 125(5): 691-700.
40. Sun JK, Glassman AR, Beaulieu WT, et al. Rationale and application of the protocol S anti-vascular endothelial growth factor algorithm for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2019; 126(1): 87-95.
41. El Rami H, Barham R, Sun JK, Silva PS. Evidence-based treatment of diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol.* 2017; 32(1): 67-74. 41.-Scott IU, Edwards AR, Beck RW, et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2007; 114(10): 1860-1867.
42. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1193-1203.
43. Bressler SB, Glassman AR, Almkhatar T, et al. Diabetic retinopathy clinical research network: five-year outcomes of ranibizumab with prompt or deferred laser versus laser or triamcinolone plus deferred ranibizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2016; 164: 57-68.
44. Bressler SB, Qin H, Melia M, et al. Diabetic retinopathy clinical research network: exploratory analysis of the effect of intravitreal ranibizumab or triamcinolone on worsening of diabetic retinopathy in a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131(8): 1033-1040.
45. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010 Jun; 117(6): 1064-1077.e35.
46. Bressler SB, Oda I, Glassman AR, Danis RP, Grover S, Hampton GR, et al. Changes in diabetic retinopathy severity when treating diabetic macular edema with ranibizumab: DRCR.net Protocol I 5-Year Report. *Retina.* 2018; 38(10): 1896-904.
47. Wyckoff CC: Intravitreal aflibercept for moderately severe to severe nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR): the Phase III PANORAMA Study. American Society of Retina Specialists Annual Meeting; 2018, Vancouver, Canada.
48. Gross JG, Glassman A, Liu D et al. Five-Year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreal Ranibizumab for proliferative Diabetic Retinopathy: A randomized clinical Trial. *Jama Ophthalmol.* 2018; 136(10): 1138-1148.
49. MJ E: To treat or not to treat: are we sacrificing treatment outcomes by allowing diabetic retinopathy (DR) to enter the proliferative stage? American Society of Retina Specialists Annual Meeting; 2018, Vancouver, Canada.
50. Blinder KJ, Dugel PU, Chen S, et al. Anti-VEGF treatment of diabetic macular edema in clinical practice: effectiveness and patterns of use (ECHO study report 1). *Clin Ophthalmol.* 2017; 11: 393-401.
51. Solinís MÁ, Ángeles Solinís M, Del Pozo-Rodríguez A, et al. Treatment of ocular disorders by gene therapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015; 95: 331-342.
52. Gehlbach P, Demetriades AM, Yamamoto S, et al. Periocular gene transfer of sFlt-1 suppresses ocular neovascularization and vascular endothelial growth factor-induced breakdown of the blood-retinal barrier. *Hum Gene Ther.* 2003; 14: 129-141.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. Cual de las siguientes afirmaciones en relación con la retinopatía diabética es cierta:

- a) Pacientes con retinopatía diabética diabética no proliferativa leve, sin factores de riesgo asociado, precisan revisiones semestrales de su fondo de ojo.
- b) La terapia intensiva de la glucemia es más eficaz cuando se realiza en los primeros 5 años de la enfermedad.
- c) El ejercicio físico se asocia a una mayor severidad de la RD.
- d) En el embarazo suele mejorar el nivel de retinopatía diabética .
- e) Todas las respuestas anteriores son ciertas.

2. ¿Cuál es el manejo inicial de elección de la retinopatía diabética proliferativa sin características de alto riesgo?

- a) Antiangiogénicos intravítreos.
- b) Panfotocoagulación.
- c) Fotocoagulación con láser en rejilla.
- d) Vitrectomía pars plana.
- e) Corticoides intravítreos.

3. El Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study demostró la eficacia de la vitrectomía para tratar una de las siguientes complicaciones de la retinopatía diabética

- a) Desprendimiento de retina traccional.
- b) Hemorragia subretiniana.
- c) Hemorragia vítrea.
- d) Edema macular diabético.
- e) Rubeosis de iris.