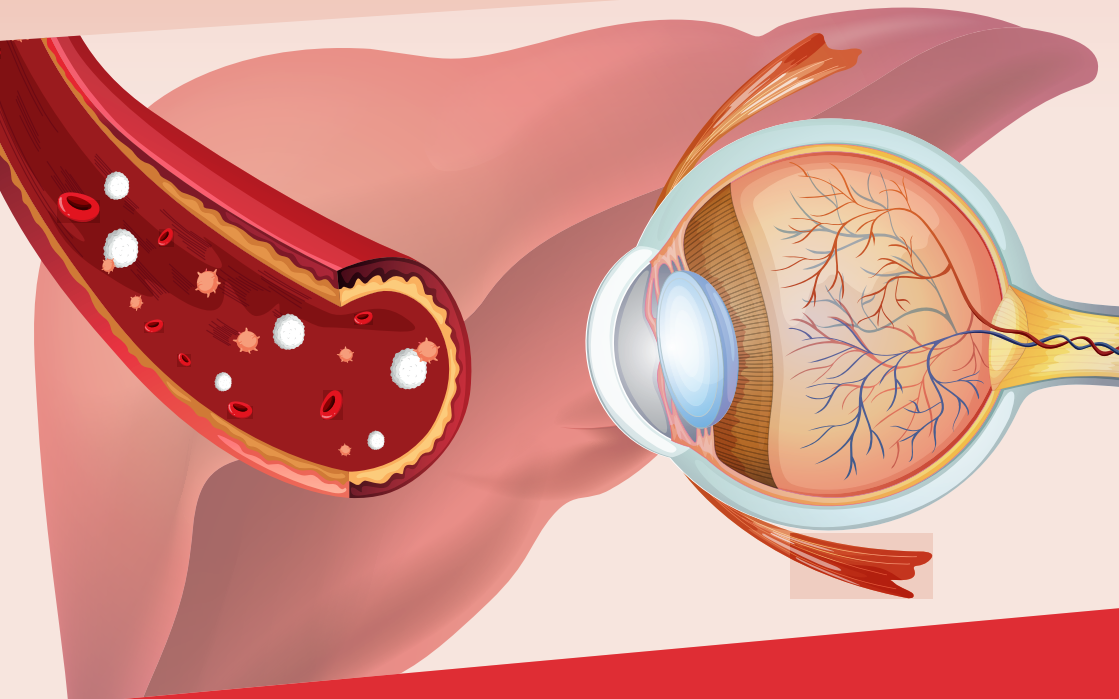


Retinopatía diabética como afección microvascular residual

Yohei Tomita, MD. Ph.D.

Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation,
Basilea, Suiza



Prefacio

Este folleto, un proyecto de la Iniciativa de Reducción del Riesgo Residual (R3i), está diseñado para aumentar significativamente la conciencia y la comprensión de la retinopatía diabética (RD) como una condición microvascular residual persistente y a menudo pasada por alto. La RD sigue siendo una de las principales causas de pérdida de visión prevenible, y nuestra iniciativa está dedicada a brindar a los profesionales de la salud los conocimientos necesarios no solo para identificar y manejar de manera efectiva esta compleja enfermedad, sino también para reducir en última instancia su devastador impacto en la vida de los pacientes. Creemos firmemente que un enfoque proactivo y multifacético para la reducción de riesgos es absolutamente esencial para preservar la visión y mejorar drásticamente los resultados de las personas que viven con diabetes.

El contenido presentado en este recurso proporciona una descripción general completa de los aspectos clave de la RD, cubriendo sistemáticamente todo, desde su fisiopatología subyacente y clasificación según la gravedad, hasta los factores de riesgo críticos que contribuyen a su progresión. El folleto también ofrece una exploración detallada de las mejores prácticas actuales en metodologías de diagnóstico y destaca estrategias de tratamiento establecidas e innovadoras para el manejo de la RD en varias etapas. Su objetivo es ofrecer una perspectiva actual sobre la enfermedad, mostrando tanto conocimientos consolidados como tendencias emergentes y avances prometedores en el campo. Si bien se han logrado avances sustanciales en el tratamiento de la RD, es imperativo reconocer que la enfermedad sigue siendo compleja y desafiante, y requiere una vigilancia constante y un compromiso con el aprendizaje continuo y la mejora en la atención al paciente.

Contenidos

INTRODUCCIÓN	7
SECCIÓN 1:	
Fisiopatología y mecanismos de la retinopatía diabética	13
SECCIÓN 2:	
Clasificación de la retinopatía diabética	19
SECCIÓN 3:	
Factores de riesgo de progresión de la retinopatía diabética. . .	23
SECCIÓN 4:	
Diagnóstico de la retinopatía diabética	33
SECCIÓN 5:	
Abordaje y tratamiento de la retinopatía diabética	43
SECCIÓN 6:	
Prevención de la retinopatía diabética y tratamientos futuros . .	59
SECCIÓN 7:	
Otros	79
ABREVIATURAS	85

Introducción

La importancia de la concientización sobre la retinopatía diabética (RD)

- La retinopatía diabética (RD) es una de las causas principales de pérdida de visión en todo el mundo, lo que resalta la necesidad de que se amplíen los conocimientos públicos y profesionales para la detección e intervención precoces.
- Las variaciones regionales de importancia en la ceguera ocasionada por la RD (que van del 2% al 5.5%), junto con su mayor prevalencia en las poblaciones de mayor edad, destacan la necesidad de programas de detección específicos e iniciativas de educación sanitaria¹.
- La carga socioeconómica sustancial que impone la RD, acompañada del crecimiento de su prevalencia en las poblaciones de mayor edad, resalta la necesidad urgente de mejorar los conocimientos para respaldar estrategias de tratamiento temprano y optimizar los protocolos actuales de tratamiento (por ej., la terapia con láser, el tratamiento anti-VEGF, los esteroides y la vitrectomía)².

1. Leasher JL, et al. *Diabetes Care* 2016. 2. Tomita Y, et al. *J Clin Med* 2021.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

La importancia de la concientización sobre la retinopatía diabética (RD)

Es importante la concientización relacionada con la retinopatía diabética (RD) como una causa preponderante de pérdida de visión en todo el mundo. Es de destacar la necesidad de que se cree conciencia pública y profesional para su detección precoz y la correspondiente intervención.

La prevalencia de la ceguera relacionada con la RD varía según la región (2%–5.5%) y es superior en las poblaciones de más edad, lo que subraya la necesidad de programas de detección específicos y educación sanitaria.

Además, la carga socioeconómica de la RD y el aumento de su prevalencia en las poblaciones envejecidas resaltan la urgencia de una mayor conciencia para respaldar estrategias de tratamiento precoz y optimizar el abordaje, incluida la terapia con láser, el tratamiento anti-VEGF, los esteroides y la vitrectomía.

Referencias:

1. Leasher JL, et al. *Diabetes Care* 2016.
2. Tomita Y, et al. *J Clin Med* 2021.

Breve definición y descripción general

- Se estima que la prevalencia general de todas las retinopatías diabéticas es del 34.6%, de los cuales se observó retinopatía diabética proliferativa en el 6.96%, edema macular diabético en el 6.81% y retinopatía diabética con riesgo para la visión en el 10.2%¹.
- Según el Grupo de Expertos en Pérdida de la Visión (VLEG), la retinopatía diabética (RD) es responsable del 1.25% de los trastornos visuales moderados a graves y del 1.07% de la ceguera en todo el mundo².
- En un metaanálisis se observó que la proporción de la ceguera atribuible a la RD varía de una región a otra, y va del 2% en Oceanía y en el este y el sudeste de Asia, al 5.5% en el sur de América Latina³.
- La prevalencia de la RD difiere según el tipo de diabetes: afecta a aproximadamente el 42.1% de los casos de diabetes mellitus (DM) tipo 1 y al 25.5% de los casos de DM tipo 2⁴.

1. Yau *et al. Diabetes Care* 2012. 2. Bourne RRA, *et al. Lancet Glob Health* 2017.
3. Leasher JL, *et al. Diabetes Care* 2016. 4. Ziets B, *et al. Dtsch Med, Wochenschr* 2000.

R3i
Resilient Risk Reduction Initiative

Breve definición y descripción general

Entre los 35 estudios llevados a cabo entre 1980 y 2008, se obtuvieron datos de 22 896 personas con diabetes. Según estimaciones, la prevalencia general de cualquier retinopatía diabética se ubicaba en el 34.6% (IC 95%, 34.5–34.8), la retinopatía diabética proliferativa se observó en el 6.96% (IC 95%, 6.87–7.04), el edema macular diabético en el 6.81% (IC 95%, 6.74–6.89) y la retinopatía diabética que supone un riesgo para la visión en el 10.2% (IC 95%, 10.1–10.3).

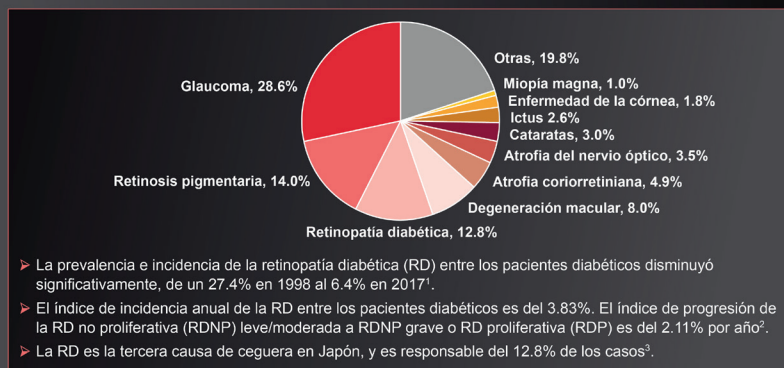
Según el Grupo de Expertos en la Pérdida de Visión (VLEG), la RD contribuye en un 1.25% a los trastornos visuales de moderados a graves, y en un 1.07% a la ceguera mundial.

Un metanálisis indica que existe variabilidad regional en la proporción de la ceguera originada por la RD, que va del 2% en Oceanía y Asia del este/sudeste al 5.5% en el sur de América Latina. Asimismo, la prevalencia de la RD difiere según el tipo de diabetes, afectando a aproximadamente el 42.1% en los casos de diabetes mellitus (DM) tipo 1 y al 25.5% de los casos de DM tipo 2.

Referencias:

1. Yau *et al. Diabetes Care* 2012.
2. Bourne RRA, *et al. Lancet Glob Health* 2017.
3. Leasher JL, *et al. Diabetes Care* 2016.
4. Ziets B, *et al. Dtsch Med, Wochenschr* 2000.

Datos epidemiológicos de la retinopatía diabética en Japón



1. Hashimoto S, et al. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2023. 2. Kawasaki R, et al. *Diabetologia* 2011.
3. Morizane Y, et al. *Jpn J Ophthalmol* 2019.

R3i
Residual Risk Reduction Initiative

Datos epidemiológicos de la retinopatía diabética en Japón

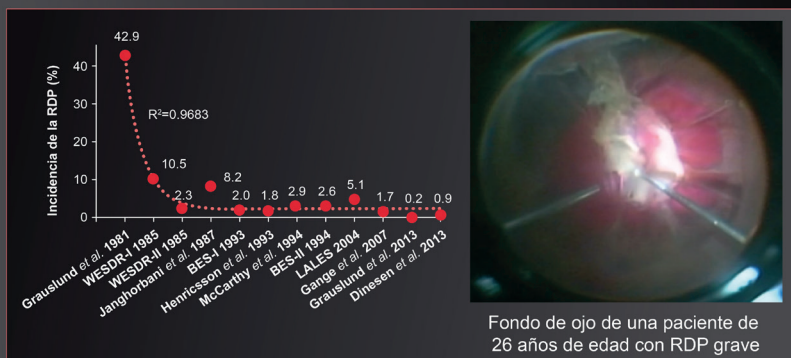
En Japón, la prevalencia de la retinopatía diabética (RD) disminuyó del 27.4% en 1998 al 6.4% en 2017. El índice de incidencia anual es del 3.83%, con un índice de progresión del 2.11% por año de RDNP leve/moderada a RDNP grave o RDP.

La RD es la tercera causa en importancia de ceguera, responsable del 12.8% de los casos.

Referencias:

1. Hashimoto S, et al. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2023.
2. Kawasaki R, et al. *Diabetologia* 2011.
3. Morizane Y, et al. *Jpn J Ophthalmol* 2019.

El número de pacientes con retinopatía diabética proliferativa (RDP) está disminuyendo en todo el mundo



Abou T, et al. *International Journal of Retina and Vitreous* 2024.

R3i
Realized Risk Reduction Initiative

El número de pacientes con retinopatía diabética proliferativa (RDP) está disminuyendo en todo el mundo

Esta diapositiva ilustra la disminución mundial de la incidencia de la retinopatía diabética proliferativa (RDP), atribuible a los avances en el abordaje de la diabetes y los tratamientos oftalmológicos. La mejora en el control de la glucemia y la presión arterial han reducido las complicaciones microvasculares.

Asimismo, las detecciones sistemáticas, la terapia con láser y los tratamientos anti-VEGF han mejorado la detección precoz y su abordaje. No obstante, los casos graves, en particular en pacientes más jóvenes, con frecuencia producen ceguera, por lo que la detección y la intervención precoces son esenciales.

Referencias:

1. Abou T, et al. *International Journal of Retina and Vitreous* 2024.

Fisiopatología y mecanismos de la retinopatía diabética

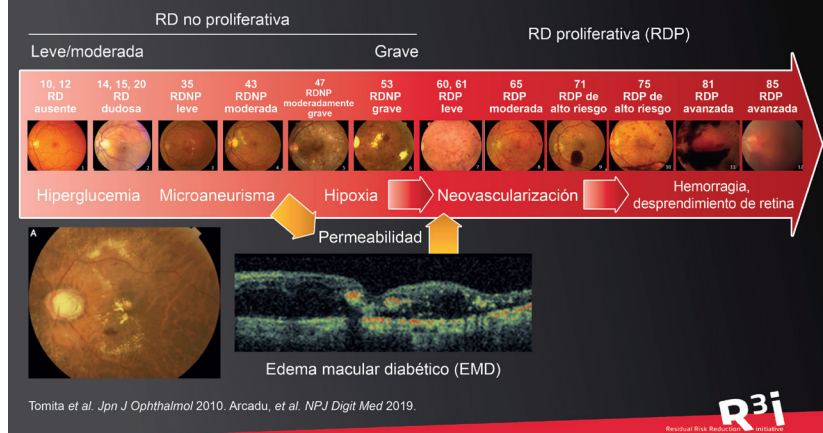
SECCIÓN

1

R³i

Residual Risk Reduction Initiative

Aspecto clínico de la retinopatía diabética



Aspecto clínico de la retinopatía diabética

Fisiopatología de la retinopatía diabética (RD)

La retinopatía diabética (RD) se clasifica en retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) leve, moderada y grave, así como en su etapa avanzada, la retinopatía diabética proliferativa (RDP).

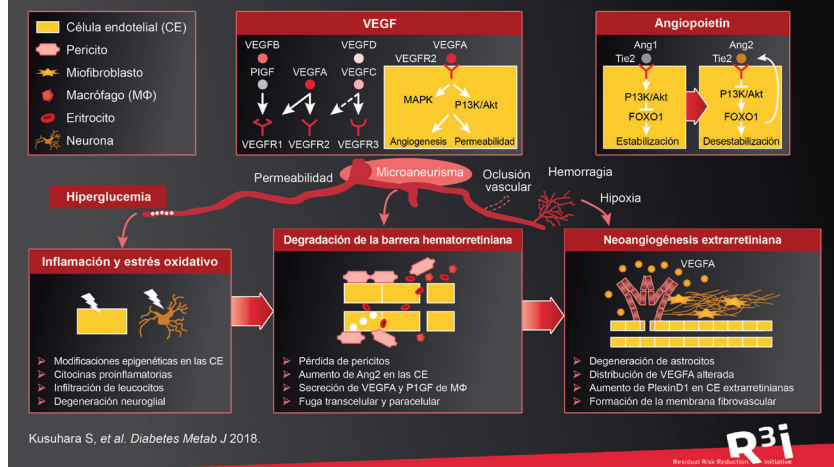
Durante las etapas leves a moderadas, la hiperglucemia induce daño a las células endoteliales y pérdida de pericitos, lo que conduce a la formación de microaneurismas y al aumento de la permeabilidad vascular. A medida que la enfermedad progresa, se produce una oclusión vascular que da lugar a una isquemia retiniana generalizada, lo que marca la transición a la fase grave. En respuesta a la isquemia, la producción excesiva del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) desencadena la neovascularización, lo que conduce a la etapa de RDP. Estos vasos sanguíneos de nueva formación son frágiles y propensos a hemorragias, lo que puede causar desprendimiento de retina y, si no se trata a tiempo, llevar a la ceguera.

Además, independientemente de la etapa de la enfermedad, los componentes del plasma pueden filtrarse a la retina y provocar edema macular. Esta afección afecta la mácula, la parte más crucial de la retina, y puede provocar un deterioro visual significativo.

Referencias:

1. Tomita et al. *Jpn J Ophthalmol* 2010.
2. Arcadu, et al. *NPJ Digit Med* 2019.

Representación esquemática de la progresión de la retinopatía diabética



Representación esquemática de la progresión de la retinopatía diabética

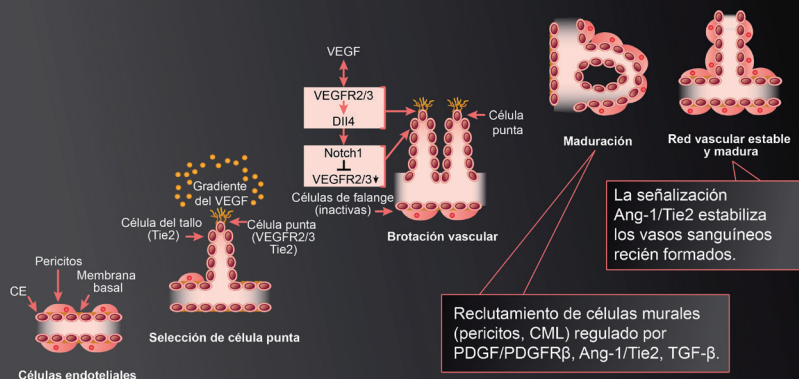
La hiperglucemia induce estrés oxidativo, modificaciones epigenéticas e inflamación en las células endoteliales (CE), lo que conduce a la degeneración neuroglial. La pérdida de pericitos sensibiliza a las CE a las señales del entorno, mientras que los macrófagos secretan VEGFA y PIGF, lo que exacerba la inestabilidad vascular.

La angiopoyetina-2 (Ang2) y FOXO1 forman un bucle desestabilizador que contribuye a la ruptura de la barrera hematorretiniana. La hipoxia por oclusión vascular desencadena la neovascularización extrarretiniana y la formación de membrana fibrovascular. La señalización MAPK y PI3K/Akt mediada por VEGFR2 impulsa la angiogénesis y la fuga vascular.

Referencias:

1. Kusunoki S, et al. *Diabetes Metab*. 2018.

VEGF: un objetivo molecular clave en la neovascularización



Joussen A M, *et al.* Eye 2021.

R3i
Research & Innovation Institute

VEGF: un objetivo molecular clave en la neovascularización

La formación de la red vascular requiere la brotación, maduración y remodelación de los vasos. Las células punta (Tie2 bajo, VEGFR2/3 alto) conducen a las células del tallo (Tie2 alto) en respuesta a un gradiente de VEGF. La señalización de VEGF induce la expresión de Dll4, que activa Notch1 en las células del tallo, suprimiendo VEGFR2/3 y el destino de las células punta.

Las células punta se anastomosan, mientras que las células del tallo proliferan para alargar el brote y formar un lumen. La estabilización vascular ocurre mediante el reclutamiento de células mural (CML, pericitos), regulado por la señalización de PDGF/PDGFRβ, Ang-1/Tie2 y TGF-β.

Referencias:

1. Joussen A M, *et al.* Eye 2021.



Mecanismos fisiopatológicos que conducen al edema macular diabético (EMD)

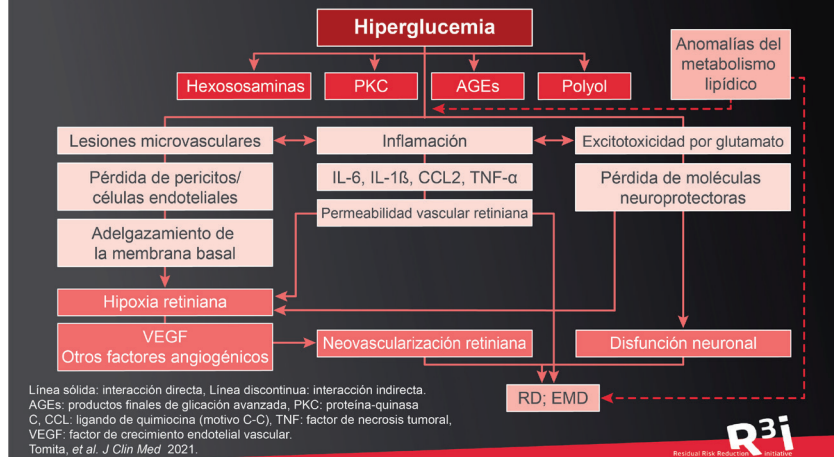
El edema de retina es una consecuencia de un desequilibrio entre la entrada de líquido, la salida de líquido y la conductividad hidráulica de la retina.

En la mayoría de las enfermedades de la retina, el edema macular es multifactorial y resulta de múltiples e intrincados mecanismos, pero en ciertas condiciones específicas, uno solo de estos mecanismos predomina, lo que permite un mejor análisis de cada componente.

Referencias:

1. Daruich A, et al. *Prog Retin Eye Res* 2018.

Resumen de la fisiopatología de la RD



Resumen de la fisiopatología de la RD

La hiperglucemia activa las vías metabólicas (AGEs, PKC, poliol, hexosaminas) que conducen al daño microvascular, la inflamación y la excitotoxicidad del glutamato. Esto ocasiona pérdida de células endoteliales/pericitos, adelgazamiento de la membrana basal, aumento de las citocinas inflamatorias (IL-6, IL-1, CCL-2, TNF- α), permeabilidad vascular y neovascularización originada por el VEGF.

La RD avanza en diferentes etapas:

- **RDNP (RD no proliferativa):** Microaneurismas (leve), hemorragias (moderada), arrosamiento venoso y anomalías vasculares (grave).
- **RDP (RD proliferativa):** Neovascularización, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina.
- **EMD (edema macular diabético):** Engrosamiento retiniano que provoca pérdida de visión en cualquier etapa.

Las anomalías del metabolismo lipídico pueden empeorar aún más el daño retiniano. La evolución de la RD involucra mecanismos complejos e interrelacionados de disfunción metabólica, inflamación y angiogénesis.

Referencias:

1. Tomita, et al. J Clin Med 2021.

Clasificación de la retinopatía diabética

SECCIÓN

2

R³i

Residual Risk Reduction Initiative

Historia de la clasificación de la RD

- **1969** Clasificación de Airlie House
Goldberg MF, *et al. Ophthalmology* 1987
- **1981** Clasificación de Airlie House modificada
Estudio de la RD, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981
- **1991** ETDRS: Estudio del Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética
Grupo de investigación de ETDRS, *Ophthalmology* 1991
- **2002** Escala Clínica Internacional de Gravedad de la Retinopatía Diabética y del Edema Macular Diabético (clasificación ICDR)
Wilkinson CP, *et al. Ophthalmology* 2003

R³i

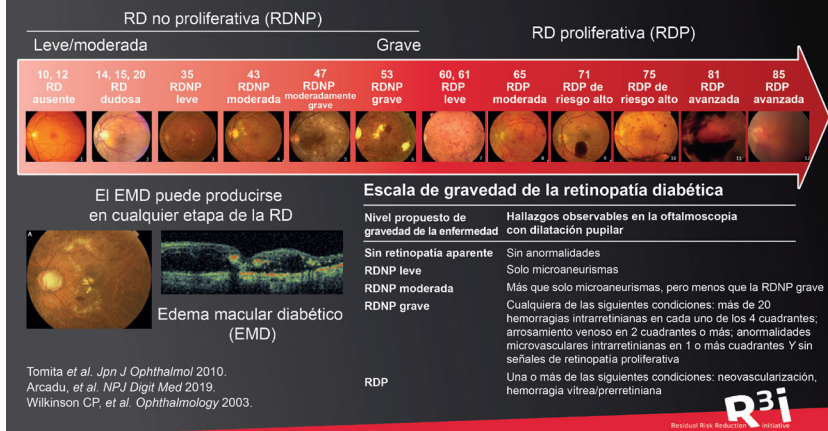
Resolución Retinopatía Diabética

Historia de la clasificación de la RD

La clasificación de la RD ha evolucionado desde el sistema Airlie House hasta las clasificaciones ampliamente usadas ETDRS e ICDR, con mejoras en la evaluación de la gravedad de la enfermedad y las estrategias para su abordaje.

Actualmente se utiliza la clasificación ICDR en todo el mundo.

Escala Clínica Internacional de Gravedad de la Retinopatía Diabética y del Edema Macular Diabético



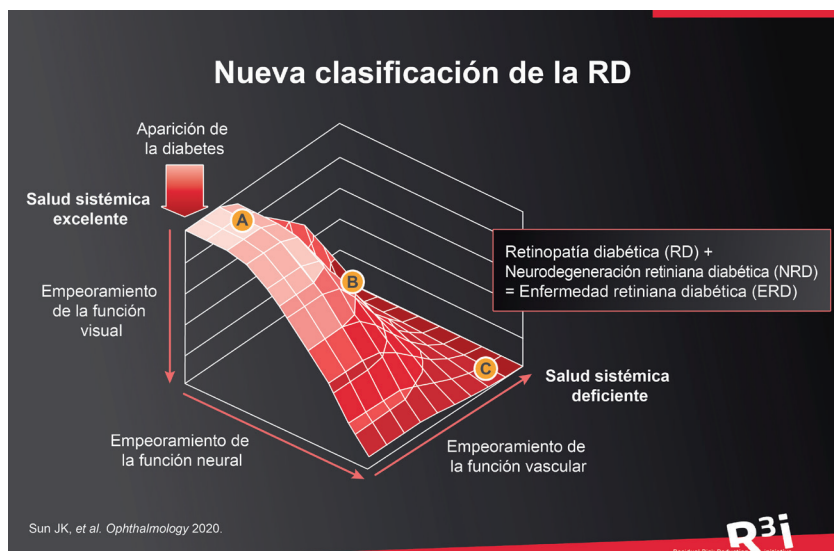
Escala internacional clínica de la gravedad de la retinopatía diabética y el edema macular diabético

La **escala internacional clínica de gravedad de la retinopatía diabética (ICDR)** categoriza la RD en las etapas **no proliferativa (leve, moderada, grave)** y **proliferativa (RDP)**, para lo cual se basa en los resultados oftalmoscópicos de fondo de ojo. Imágenes retinianas representativas ilustran la progresión desde la **ausencia de RD a la RDP avanzada**, con un aumento de la gravedad de las hemorragias, el arrosariamiento venoso y la neovascularización.

El **edema macular diabético (EMD)**, caracterizado por el engrosamiento retiniano, puede producirse en cualquier etapa de la RD y afecta en gran medida la visión. La **clasificación ICDR (Wilkinson et al. 2003)** sigue siendo el estándar global para evaluar la gravedad de la RD y guiar las decisiones terapéuticas.

Referencias:

1. Tomita et al. *Jpn J Ophthalmol* 2010.
2. Arcadu, et al. *NPJ Digit Med* 2019.
3. Wilkinson CP, et al. *Ophthalmology* 2003.



Nueva clasificación de la RD

Se ha propuesto una nueva clasificación de la RD, que enfatiza **tanto el daño vascular como la disfunción neural**. La RD no debería evaluarse basándose exclusivamente en la patología vascular, sino también en la **neurodegeneración retiniana diabética (NRD)**. Esta perspectiva más amplia introduce el término **enfermedad retiniana diabética (ERD)**, que abarca tanto la **retinopatía diabética (RD)** como la **NRD**.

El modelo tridimensional ilustra la relación entre **la salud sistémica, la función vascular** y la función neural, y muestra cómo el empeoramiento de las condiciones sistémicas contribuye a la progresión de la enfermedad y el deterioro de la visión.

Referencias:

1. Sun JK, et al. *Ophthalmology* 2020.

Factores de riesgo de progresión de la retinopatía diabética

SECCIÓN

3

R³i

Residual Risk Reduction Initiative

Hay varios factores de riesgo para la RD

- Hiperglucemia
- Hipoglucemia grave
- Hipertensión
- Hiperlipidemia
- Disfunción renal
- Anemia
- Embarazo
- Tabaquismo

R³i

Retinopathy Risk Reduction Initiative

Hay varios factores de riesgo para la RD

Estos son los factores de riesgo principales para la progresión de la retinopatía diabética (RD). El control glucémico deficiente (hiperglucemia) sigue siendo el factor más crítico, mientras que los episodios graves de hipoglucemia también pueden perturbar la regulación metabólica, lo que ocasiona un mayor daño retiniano.

Otros factores contribuyentes sistémicos —como la hipertensión, la hiperlipidemia y la disfunción renal— empeoran el deterioro vascular en la retina. La anemia puede agravar la isquemia retiniana mediante la reducción del suministro de oxígeno, y es sabido que el embarazo acelera la progresión de la RD, en particular cuando el control glucémico es subóptimo.

Por último, el tabaquismo incrementa el estrés oxidativo y vascular, lo que contribuye aún más a la progresión de la RD. El abordaje eficaz de estos factores de riesgo es fundamental para frenar la progresión de la RD y preservar la función visual.

Factores de riesgo de la RD (metanálisis de 35 estudios)

Prevalencia de cualquier RD con aumento por:

- ▶ Duración más prolongada de la diabetes (21.1% para <10 años vs. 76.3% para ≥ 20 años)
- ▶ Valores más altos de HbA1c (18.0% para $\leq 7.0\%$ vs. 51.2% para $>9.0\%$)
- ▶ Presión arterial más alta (30.8% para $\leq 140/90$ mmHg vs. 39.6% para $>140/90$ mmHg)
- ▶ Diabetes tipo 1 (77.3%) en comparación con diabetes tipo 2 (25.2%)

Se observó una tendencia a la prevalencia de RD que amenaza la visión (RDAV) en las personas con valores de colesterol ≥ 4.0 mmol/l.

Se observó una disminución de la prevalencia de RD a partir del año 2000.

22 896 personas con diabetes
 34.6% (IC 95%, 34.5-34.8) con cualquier RD
 6.96% (6.87-7.04) con RD proliferativa
 6.81% (6.74-6.89) con edema macular diabético
 10.2% (10.1-10.3) con RDAV

Yau J, et al. *Diabetes Care* 2012.

R3i
 Realidad Basada en Evidencia

Factores de riesgo de la RD (metanálisis de 35 estudios)

Prevalencia estandarizada por edad de la retinopatía diabética (RD) según diversos factores de riesgo y subgrupos. La prevalencia de la RD varía según la etnia, con las tasas más altas observadas en personas afroamericanas y las más bajas en personas de origen asiático. También aumenta con la duración de la diabetes, pasando del 21.1% en quienes tienen menos de 10 años con la enfermedad al 76.3% en aquellos con 20 años o más.

Asimismo, se asocian los valores más altos de HbA1c con una mayor prevalencia: 18.0% en personas con HbA1c $\leq 7.0\%$ frente al 51.2% en quienes presentan valores $>9.0\%$. La presión arterial también es un factor importante: las personas con hipertensión ($>140/90$ mmHg) presentan una mayor prevalencia (39.6%) en comparación con quienes tienen presión arterial normal (30.8%). Del mismo modo, la prevalencia es marcadamente mayor en las personas con diabetes tipo 1 (77.3%) en comparación con aquellas con diabetes tipo 2 (25.2%).

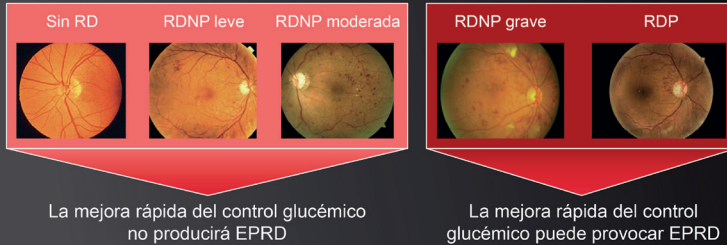
Este mismo patrón se observa en las etapas más avanzadas de la enfermedad, como la retinopatía diabética proliferativa (RDP), el edema macular diabético (EMD) y la retinopatía diabética que amenaza la visión (RDAV). Cabe destacar que la prevalencia de la RDAV es más alta en personas con concentraciones de colesterol ≥ 4.0 mmol/l. Además, un análisis por año y periodo de realización de fotografías de fondo de ojo sugiere un descenso en la prevalencia de la RD a partir del año 2000, probablemente como reflejo de mejoras en el tratamiento de la diabetes y en las estrategias de detección.

Referencias:

1. Yau J, et al. *Diabetes Care* 2012.

Aspecto clínico de la retinopatía diabética

- La hipoglucemia grave aumenta el riesgo de desarrollar RD, conforme lo demostrado en el estudio JDCS (Tanaka S, *et al. Diabetes & Metabolism* 2017).
- La mejora rápida del control glucémico puede llevar a un empeoramiento inicial de la RD, un fenómeno conocido como "empeoramiento precoz".



EPRD: Empeoramiento precoz de la RD
Simo, *et al. Diabetes Care* 2023.

R3i

Etapas clínicas de la retinopatía diabética

Aunque el control estricto de la glucemia sigue siendo esencial para prevenir la progresión de la RD, reducir la glucosa en sangre demasiado rápido puede resultar problemático. Se ha informado que la hipoglucemia grave aumenta 4.35 veces el riesgo de aparición de RD, y que las reducciones bruscas de la glucemia pueden desencadenar un “empeoramiento precoz”, es decir, una exacerbación inicial de la RD antes de su posterior estabilización.

Si bien mantener un valor bajo de HbA1c a largo plazo en general es beneficioso, datos recientes sugieren que, si los pacientes presentan RDNP moderada o más leve, el control glucémico rápido no aumenta de forma significativa el riesgo de empeoramiento precoz. Estos hallazgos subrayan la importancia de realizar exámenes detallados de fondo de ojo y una clasificación precisa de la RD, que orienten el momento y la intensidad adecuados del control glucémico, en colaboración con especialistas en medicina interna.

Referencias:

1. Simo, *et al. Diabetes Care* 2023.

Disfunción renal y RD

- El riesgo de evolución de la RD aumenta con la microalbuminuria elevada y la tasa de filtración glomerular (GFR) reducida.
Chen, et al. PLoS One 2012; Man, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015
- La presencia de nefropatías aumenta el riesgo de evolución a RD proliferativa (RDP) en aproximadamente un 30%
Nwanyanwu, et al. Diabetes Care 2013.
- En los pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria, la presencia de RD está asociada con una disminución acelerada de la GFR.
Trevisan, et al. Diabetes Care 2002.



Disfunción renal y RD

La microalbuminuria y la tasa de filtración glomerular (GFR) reducida aumentan significativamente el riesgo de RD. La presencia de nefropatías eleva la probabilidad de evolución a RD proliferativa (RDP) en aproximadamente un 30%.

Además, en los pacientes con diabetes tipo 2 que presentan proteinuria, la RD concomitante acelera la disminución de la GFR. Estos hallazgos subrayan la importancia de controlar y tratar la función renal para mitigar la progresión de la RD.

El deterioro de la función renal contribuye a la progresión de la RD

Características	Desde sin RD a RDNP		Desde RDNP a RDP	
	Univariante Odds ratio (IC 95 %)	Multivariante Odds ratio (IC 95 %)	Univariante Odds ratio (IC 95 %)	Multivariante Odds ratio (IC 95 %)
Edad (por año)	0.999 (0.981-1.018)		0.953 (0.926-0.980)*	0.966 (0.937-0.995)*
Duración de la diabetes (por año)	1.067 (1.037-1.098)*	1.062 (1.025-1.100)*	0.995 (0.995-1.037)	
GPA (por mg/dl)	1.006 (1.003-1.008)*	1.003 (1.000-1.007)	1.003 (0.999-1.007)	
HbA1c (por %)	1.401 (1.261-1.557)*	1.353 (1.191-1.537)*	1.210 (1.028-1.426)*	1.111 (0.933-1.323)
Albuminuria (vs. sin)	3.843 (1.889-7.819)*	2.791 (1.244-6.263)*	1.993 (0.908-4.376)	
eGFR (por ml/min/1.73m2)	0.993 (0.982-1.003)		0.998 (0.983-1.013)	
Disminución de eGFR >20% (vs. sin)	1.953 (1.005-3.796)*	0.879 (0.373-2.075)	3.423 (1.696-6.908)*	2.553 (1.219-5.348)*

- Estudio observacional retrospectivo llevado a cabo en Corea del Sur durante 8 años
- 1527 pacientes con diabetes tipo 2

*p<0.05. Abreviaturas; RD: retinopatía diabética; RDNP retinopatía diabética no proliferativa; RDP retinopatía diabética proliferativa; GPA: glucemia plasmática en ayunas; HbA1c: hemoglobina A1c; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada
Cho A, et al. J Diabetes Res 2020.



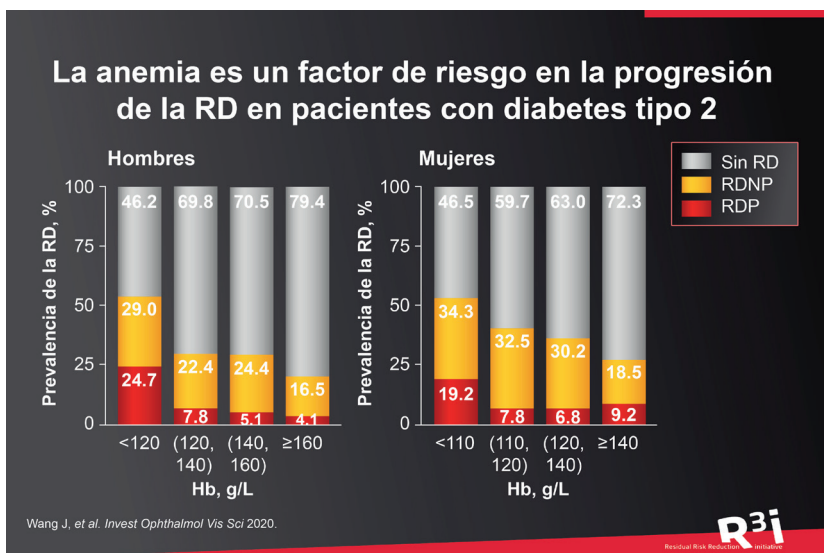
El deterioro de la función renal contribuye a la progresión de la RD

En un estudio observacional retrospectivo en Corea del Sur, se hizo el seguimiento de 1527 pacientes con diabetes tipo 2 durante ocho años. Los resultados indican que el deterioro de la función renal —reflejado en la albuminuria y una disminución de más del 20% en la eGFR— aumenta significativamente el riesgo de evolución de la RD.

Estos resultados subrayan el papel fundamental del funcionamiento del riñón en la patogenia de la RD y resaltan la necesidad de un control y tratamiento renal cuidadosos en los pacientes diabéticos para mitigar la progresión de la retinopatía.

Referencias:

1. Cho A, et al. J Diabetes Res 2020.



La anemia es un factor de riesgo en la progresión de la RD en pacientes con diabetes tipo 2

Datos de Wang J. et al. indican que valores menores de hemoglobina (es decir, anemia) están asociados con una mayor prevalencia de RD tanto no proliferativa como proliferativa en pacientes con diabetes tipo 2.

Estos hallazgos subrayan la importancia de controlar y tratar la concentración de hemoglobina para mitigar la progresión de la RD.

Referencias:

1. Wang J, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020.

El embarazo es un factor de riesgo para la progresión de la RD

- Las pacientes embarazadas tienen un riesgo 1.60 a 2.48 veces mayor de evolución de la RD en comparación con las que no lo están. Grupo de investigación de control y complicaciones de la diabetes *Diabetes Care* 2000.
- Las mejoras en el abordaje de la glucemia perinatal han reducido la frecuencia de la progresión de la RD en comparación con el pasado. Dufour J, et al. *Jpn J Ophthalmol* 2016.
- A pesar de los avances en el abordaje de la diabetes, la RD tiene una evolución más rápida en las embarazadas con diabetes que en quienes no cursan un embarazo, lo que resalta la necesidad de mejoras en el tratamiento durante el embarazo. Widyaputri F, et al. *JAMA Ophthalmol* 2022.

Tomita, et al. *J Clin Med* 2021.

R3i
Revista de Retinopatía Diabética

El embarazo es un factor de riesgo para la progresión de la RD

El embarazo aumenta significativamente el riesgo de progresión de la retinopatía diabética (RD): las personas embarazadas experimentan una probabilidad 1.60 a 2.48 veces mayor de experimentar una progresión de la RD comparadas con quienes no atraviesan un embarazo.

Los avances en el control glucémico perinatal han reducido la frecuencia de la progresión de la RD en los periodos más tempranos; no obstante, la RD sigue su tendencia a empeorar con mayor rapidez durante el embarazo que en el caso de personas que no están embarazadas y tienen diabetes.

Estos hallazgos subrayan la necesidad de exámenes de detección estrictos y tratamiento meticuloso de las concentraciones de glucemia durante todo el embarazo.

Referencias:

1. Tomita, et al. *J Clin Med* 2021.

El tabaquismo es un factor de riesgo para la progresión de la RD en pacientes con diabetes tipo 1

- El riesgo de RD fue significativamente superior en los fumadores con diabetes tipo 1, pero significativamente menor en fumadores con diabetes tipo 2 comparados con no fumadores.
Diabetes tipo 1, OR = 1.23 (IC 95%, 1.14-1.33)
Diabetes tipo 2, OR = 0.92 (IC 95%, 0.86-0.98)
- Puede haber diferentes mecanismos involucrados en la RD en la diabetes tipo 1 y tipo 2.

Cai X, et al. *Endocrine* 2018.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

El tabaquismo es un factor de riesgo para la progresión de la RD en pacientes con diabetes tipo 1

Un metanálisis reveló que el tabaquismo aumenta significativamente el riesgo de RD en los pacientes con diabetes tipo 1 (OR = 1.23, IC 95%, 1.14–1.33), mientras que el riesgo parece disminuir modestamente en la diabetes tipo 2 (OR = 0.92, IC 95%, 0.86–0.98).

Estos resultados divergentes sugieren que los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la RD en la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 son diferentes, lo que subraya la necesidad de evaluaciones de riesgo e intervenciones adaptadas.

Referencias:

1. Cai X, et al. *Endocrine* 2018.

Diagnóstico de la retinopatía diabética

SECCIÓN

4

R³i

Residual Risk Reduction Initiative

Diagnóstico 1

➤ Antecedentes del paciente y evaluación sistémica

➤ Evaluación de la duración de la diabetes, el control glucémico (p. ej., concentración de HbA1c), la presión arterial, el perfil de lípidos y otras comorbilidades sistémicas (p. ej., enfermedad renal).

➤ Examen oftalmológico

- Evaluación de la agudeza visual (AV) y el estado refractivo.
- Medición de la presión intraocular (PIO) y examen del segmento anterior con el uso de una lámpara de hendidura.
- Examen de fondo de ojo con dilatación, con oftalmoscopia directa o indirecta para detectar enfermedades retinianas.

R3i

Revisión del Riesgo Retiniano

Diagnóstico 1

Esta diapositiva describe los pasos iniciales en el diagnóstico de la retinopatía diabética. En primer lugar, se lleva a cabo una revisión detallada de los **antecedentes del paciente y una evaluación sistémica**, centrados en la duración de la diabetes, el control glucémico (por ej., valores de HbA1c), presión arterial, lipidograma y comorbilidades, tales como enfermedades renales.

A continuación, se practica un **examen oftalmológico**, que incluye la medición de la agudeza visual (AV), la evaluación del estado refractivo y el control de la presión intraocular (PIO) usando una lámpara de hendidura para examinar el segmento anterior.

Por último, un **examen de fondo de ojo con dilatación** —mediante oftalmoscopia directa o indirecta— permite una visualización detallada de la retina para identificar cualquier cambio patológico asociado con la retinopatía diabética.

Diagnóstico 2: Imágenes multimodales

➤ **Imágenes del fondo de ojo:**

Hallazgos en la retina (p. ej., microaneurismas, hemorragias, exudados duros, manchas algodonosas, arrosamiento venoso y neovascularización) a través de la fotografía de fondo de ojo (imagen retiniana de campo ultraamplio).

➤ **Tomografía de coherencia óptica (OCT):**

Evalúa el edema macular y la integridad de la capa retiniana.

➤ **Angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA):**

Proporciona una visualización no invasiva de la microvasculatura retiniana y coroidea, permitiendo la detección precoz de anomalías microvasculares y lesiones neovasculares sin la necesidad de inyecciones para el contraste.

➤ **Angiografía con fluoresceína de fondo de ojo (AFF):**

Evalúa la fuga vascular retiniana, la no perfusión capilar y la neovascularización.

R3i
Resolución Retiniana

Diagnóstico 2: Imágenes multimodales

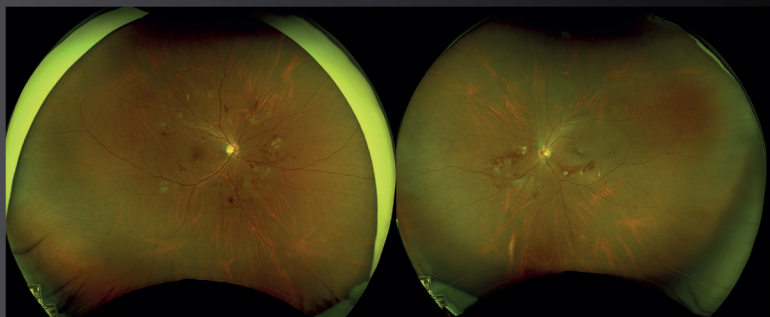
La **fotografía de fondo de ojo** detecta lesiones características, tales como microaneurismas, hemorragias, exudados, manchas algodonosas, arrosamiento venoso y neovascularización.

La **tomografía de coherencia óptica (OCT)** proporciona imágenes transversales de la retina para evaluar el edema macular y la estructura retiniana general.

La **angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA)** ofrece una visualización sin colorantes de la microvasculatura retiniana y coroidea, lo que permite la detección temprana de lesiones neovasculares.

Por último, la angiografía con fluoresceína de fondo de ojo (FFA) utiliza colorante de fluoresceína para identificar fugas vasculares, áreas de no perfusión y neovascularización, y de este modo ayuda a determinar la etapa de la enfermedad y su abordaje (aunque no es estrictamente necesaria).

Dispositivo de imagen retiniana de campo ultraamplio



Paciente con RDNP moderada/grave

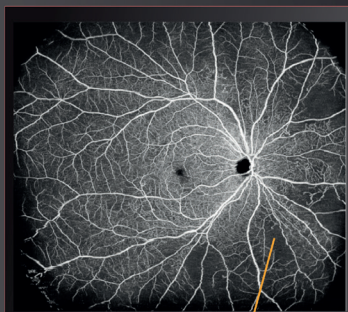
R³i

Retinal Risk Reduction Initiative

Dispositivo de imagen retiniana de campo ultraamplio

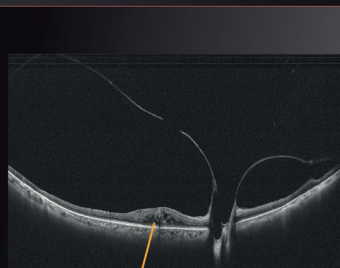
Paciente con RDNP moderada/grave. Se observan numerosas hemorragias y exudados blandos.

La imagen fue procesada con un software de mejora de imagen (Soft-MIEr, Logic and Design Inc. Tokio, Japón).

Angiografía por OCT

Área de no perfusión (ANP)

Paciente con RDNP grave

OCT de ángulo amplio

Edema macular diabético (EMD)

Paciente con RDP + EMD

R3i
 Realized Risk Reduction Initiative
Angiografía por OCT y OCT de ángulo amplio

(Izquierda) Imágenes de OCTA de ángulo amplio de aproximadamente 80°. En las enfermedades como la retinopatía diabética, permite detectar anomalías vasculares periféricas (incluyendo áreas de no perfusión y neovascularización).

(Derecha) La OCT de fuente de barrido (SS) permite obtener imágenes de alta resolución desde el vítreo hasta la retina, la coroides y el límite escleral.

Angiografía con fluoresceína (AF)

Paciente con RDP

¡Se deben tener en cuenta las posibles reacciones alérgicas al medio de contraste!



Neovascularización (NV)

Área de no perfusión - (ANP)

R3i

Retinal Risk Reduction Initiative

Angiografía con fluoresceína (AF)

Si no es posible realizar una OCTA, debe efectuarse una angiografía con fluoresceína (FA).

Esta diapositiva muestra una angiografía con fluoresceína de fondo de ojo en un contexto de retinopatía diabética, obtenida con una cámara de fondo de campo amplio. Las zonas oscuras entre los vasos retinianos representan áreas de oclusión capilar, conocidas como áreas de no perfusión.

En contraste, las manchas blancas brillantes indican una fuga importante de fluoresceína, lo que sugiere la presencia de neovascularización retiniana.

Diagnóstico 3: Exámenes de detección de RD

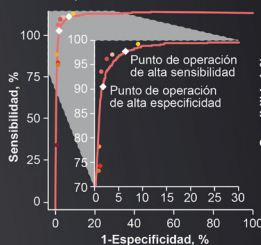
IDx-DR
(aprobado por la FDA)
Sensibilidad: 96.8%
Especificidad: 87.0%¹



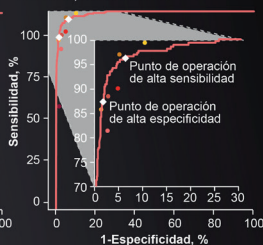
Un algoritmo basado en aprendizaje profundo mostró una alta sensibilidad y especificidad para la detección de RD derivable

Sensibilidad: 97.5%
Especificidad: 93.4%²

EyePACS-1: AUC, 99.1%,
IC 95%, 98.8-99.3%



Messidor-2: AUC, 99.0%,
IC 95%, 98.6-99.5%



1: Abramoff D, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016. 2: Gulshan V, *et al. JAMA* 2016.

R3i
Resilient Risk Reduction initiative

Diagnóstico 3: Exámenes de detección de RD con IA

El sistema IDx-DR, que cuenta con la aprobación de la FDA, demostró una sensibilidad del 96.8% y una especificidad del 87.0%.

Con otro algoritmo de aprendizaje profundo se obtuvo una sensibilidad del 97.5% y una especificidad del 93.4% para la detección de RD derivable.

Estos hallazgos destacan el potencial de los métodos basados en IA para mejorar la eficiencia y precisión de los exámenes de detección de RD, lo que, en última instancia, facilita una intervención más temprana y mejores resultados para la visión.

Referencias:

- 1: Abramoff D, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016.
- 2: Gulshan V, *et al. JAMA* 2016.

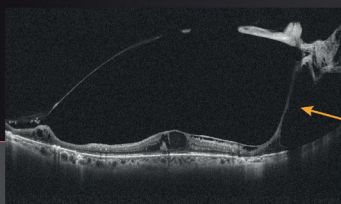
Complicaciones de la retinopatía diabética

Hemorragia vítrea

- Ocurre por la rotura de vasos neovasculares frágiles, lo que provoca la pérdida de visión repentina y, con frecuencia, grave.
- Puede requerir intervención quirúrgica, como vitrectomía pars plana, para resolver la hemorragia.

Desprendimiento traccional de retina

- Es el resultado de la proliferación fibrovascular y la contracción de las membranas epirretinianas.
- Puede llevar al desprendimiento de retina, lo que complica aún más la función visual.



Desprendimiento traccional de retina

R3i

Retinopathy Risk Reduction Initiative

Complicaciones de la retinopatía diabética

La hemorragia vítrea ocurre por la rotura de vasos neovasculares frágiles, que provoca la pérdida de visión repentina y, con frecuencia, grave. El desprendimiento traccional de retina se produce cuando la proliferación fibrovascular en las membranas prerretinianas ejerce tracción sobre la retina y la función visual se ve afectada.

El glaucoma neovascular se presenta cuando los nuevos vasos formados en el iris o en el ángulo obstruyen la salida de humor acuoso, lo que provoca un aumento de la presión intraocular y un rápido deterioro de la visión. El edema macular diabético (EMD) es el resultado de la ruptura de la barrera hematorretiniana y del aumento de la permeabilidad vascular, lo que ocasiona acumulación de líquido en la mácula y el consecuente deterioro de la visión central.

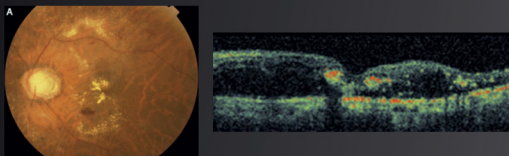
Si no se tratan, cada una de estas complicaciones puede provocar pérdida visual irreversible, lo que subraya la importancia de la detección precoz y la intervención oportuna.

Glaucoma neovascular

- Se produce cuando la neovascularización se extiende al iris y al ángulo de la cámara anterior.
- Lleva a glaucoma de ángulo cerrado secundario debido a flujo disminuido de humor acuoso, lo que provoca un aumento de la presión intraocular.

Edema macular diabético (EMD)

- Caracterizado por la acumulación de líquido en la mácula debido a la fuga capilar y la degradación de la barrera hematorretinica.
- Representa la causa principal de pérdida de visión central en pacientes con RD.



Tomita Y, et al. *Jpn J Ophthalmol* 2010.

R³i
Resilient Risk Reduction Initiative

Glaucoma neovascular

Otras complicaciones oculares de la diabetes mellitus

Cataratas

- La incidencia de cataratas en los pacientes diabéticos de menos de 65 años es entre 3 y 4 veces superior que en los pacientes no diabéticos.¹
- Las cataratas pueden aparecer a una edad más temprana en los pacientes diabéticos.²
- Los tipos más usuales de cataratas en pacientes diabéticos son las opacidades corticales y las opacidades capsulares posteriores.

Queratopatía diabética

- Se clasifica en trastorno corneal epitelial y endotelial diabético
- La sensibilidad corneal disminuye significativamente a medida que progresa la gravedad de la RD.³

1. Ederer F, et al. *Am J Ophthalmol*. 1981.

2. Mrugacz M, et al. *Int J mol Sci* 2023.

3. Saito J, et al. *Cornea* 2003.

4. Dogru M, et al. *Ophthalmology* 2001.

Otras complicaciones oculares de la diabetes mellitus

Referencias:

1. Ederer F, et al. *Am J Ophthalmol*. 1981.
2. Mrugacz M, et al. *Int J mol Sci* 2023.
3. Saito J, et al. *Cornea* 2003.
4. Dogru M, et al. *Ophthalmology* 2001.

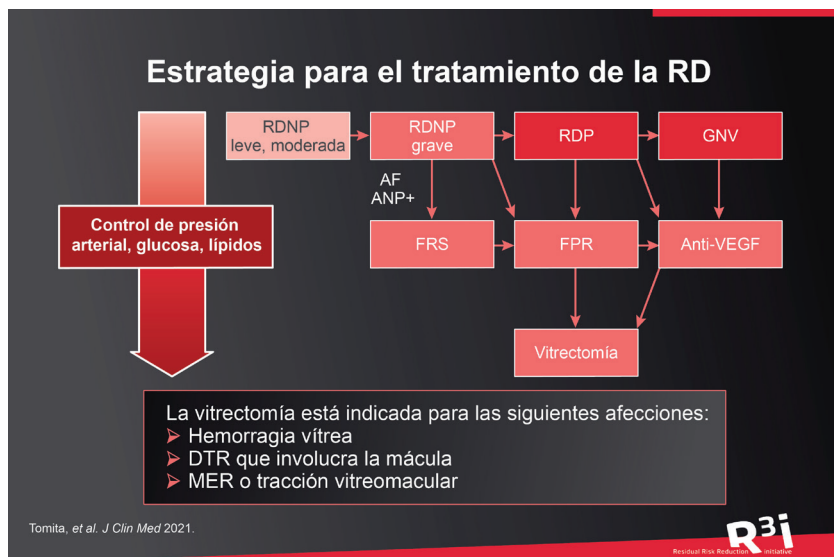
Abordaje y tratamiento de la retinopatía diabética

SECCIÓN

5

R³i

Residual Risk Reduction Initiative



Estrategia para el tratamiento de la RD

Diagrama de flujo que ilustra la estrategia de tratamiento sugerida para la retinopatía diabética (RD) sin edema macular.

La RD se clasifica en retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y retinopatía diabética proliferativa (RDP). La RDNP, a su vez, se subdivide en tres categorías: leve, moderada y grave.

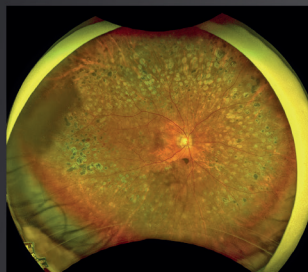
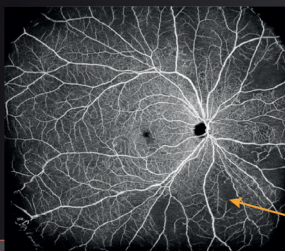
En todas las etapas es fundamental mantener un control óptimo de la glucemia, las concentraciones de lípidos y la presión arterial.

Abreviaturas:

RDNP: retinopatía diabética no proliferativa, EMD: edema macular diabético, FRS: fotocoagulación retiniana selectiva, AF: angiografía con fluoresceína, ANP: área de no perfusión, GNV: glaucoma neovascular.

Tratamiento de la RD con láser

- Fotocoagulación panretiniana (FPR)
 - Láser convencional
 - Láser de escaneo por patrones
- Fotocoagulación retiniana selectiva (FRS)



FPR mediante láser convencional

Área de no perfusión (ANP)

R³i

Resistant Retinopathy Reduction Initiative

Tratamiento de la RD con láser

Fotocoagulación panretiniana (FPR)

- Es el principal tratamiento para la RD; reduce la neovascularización retiniana y el riesgo de pérdida de visión.
- Recomendado para la RDNP grave hasta la RDP temprana, según los lineamientos ETDRS.
- Reduce el riesgo de pérdida de visión en un 50%
- Complicaciones: pérdida de campo visual periférico, adaptación lenta a la oscuridad, progresión atrófica.

Láser de escaneo por patrones

- Diseñado para minimizar los efectos secundarios de la FPR.
- Sus beneficios incluyen un menor daño de la capa de fibras nerviosas, menos dolor y menor tiempo de procedimiento.

Fotocoagulación retiniana selectiva (FRS) y NAVILAS

- Tratamiento selectivo para la RDNP que ralentiza la progresión a RDP.
- Es necesaria una OCTA o angiografía con fluoresceína (AF) para identificar las áreas de no perfusión (ANP).

Referencias:

1. Tomita, *et al.* *J Clin Med* 2021.

Vitrectomía para la retinopatía diabética proliferativa (RDP)

► Indicaciones:

Indicada para la hemorragia vítrea o el desprendimiento traccional de retina (DTR) que involucra o amenaza a la mácula. Retrasar la intervención en caso de desprendimiento macular puede provocar la pérdida irreversible de la vista.

► Avances: La vitrectomía de calibre reducido (23, 25 o 27 G), los sistemas de visualización de gran angular y la cirugía tridimensional con visualización en monitor mejoran la seguridad y la visualización quirúrgicas. Se recomienda la vitrectomía temprana para la proliferación fibrovascular grave, FPR previa amplia u opacidad de medios. La terapia anti-VEGF prequirúrgica mejora los resultados de la operación en algunos casos.

► Problemas postoperatorios: Recidiva hemorrágica, aunque reducida con la vitrectomía de calibre reducido. Formación de cataratas en pacientes fágicos. Endoftalmitis. Desprendimiento de retina, glaucoma o isquemia.

Tomita, *et al.* J Clin Med 2021.

R3i
Revista de Retinología e Oftalmología

Vitrectomía para la retinopatía diabética proliferativa (RDP)

En el contexto de la retinopatía diabética proliferativa (RDP), la vitrectomía está indicada en casos de hemorragia vítrea o desprendimiento traccional de retina (DTR) que afecte o amenace la mácula. Retrasar la intervención en caso de desprendimiento macular puede provocar la pérdida permanente de la vista.

Los avances recientes incluyen la vitrectomía de calibre reducido (23, 25 o 27 G) y los sistemas de visualización de gran angular (por ej., Resight®), que mejoran la seguridad y visualización quirúrgica. La vitrectomía temprana está recomendada en casos de proliferación fibrovascular grave, FPR extensa previa u opacidad de medios; la terapia anti-VEGF preoperatoria puede mejorar los resultados quirúrgicos.

Las complicaciones potenciales que pueden producirse son desprendimiento de retina, recidiva hemorrágica, glaucoma, isquemia, progresión de cataratas y endoftalmitis. Pese a estos riesgos, la vitrectomía realizada a tiempo suele preservar o mejorar la función de la vista en pacientes con RDP avanzada.

Referencias:

1. Tomita, *et al.* J Clin Med 2021.

Cirugía tridimensional con visualización en monitor



Ventajas

1. Mejor ergonomía
2. Mejora de la imagen digital
3. Mayores posibilidades educativas y de colaboración
4. Fácil integración con otros sistemas

Cirugía microscópica convencional



Desventajas

1. Posible retardo en la imagen
2. Es necesario contar con espacio en el quirófano
3. Mayores costos y curva de aprendizaje

R3i
Realized Real Reduction in Retinopathy

Cirugía tridimensional con visualización en monitor y cirugía microscópica convencional

Cirugía tridimensional con visualización en monitor

Ventajas

1. Mejor ergonomía: el cirujano puede operar mirando un monitor tridimensional desde un ángulo cómodo, lo que reduce la tensión del cuello y la espalda.
2. Mejora de la imagen digital: el sistema puede ajustar el balance de color, el contraste y la amplificación, lo que potencialmente mejora la visualización de ultraestructuras.
3. Mayores posibilidades educativas y de colaboración: todas las personas presentes en el quirófano ven la misma imagen estereoscópica de alta resolución en un monitor de gran tamaño, lo que favorece la formación y el trabajo en equipo.
4. Fácil integración con otros sistemas: la salida digital facilita la grabación, reproducción y análisis, lo que es útil a los fines de la documentación y la enseñanza.

Desventajas

1. Posible retardo en la imagen: la visualización tridimensional de alta resolución puede introducir leves retrasos, que pueden afectar la precisión quirúrgica.
2. Es necesario contar con espacio en el quirófano, dado que el monitor es de gran tamaño.
3. Mayores costos y curva de aprendizaje: el equipo es costoso y los cirujanos pueden necesitar formación adicional para manejarlo.

Tratamiento anti-VEGF para la RDP

➤ Eficacia:

- Protocolo S: el ranibizumab proporcionó mejores resultados para la agudeza visual en comparación con la FPR¹.
- En los resultados del seguimiento de 5 años, se confirmaron la seguridad y eficacia de largo plazo del ranibizumab, que mantuvo su superioridad por encima de la FPR en términos de agudeza visual y preservación del campo visual².
- Ensayo CLARITY: El aflibercept fue eficaz para la RDP sin EMD³.

➤ Limitaciones:

Son esenciales las visitas de seguimiento frecuentes para mantener la enfermedad bajo control. No cumplir con los intervalos de tratamiento puede llevar a peores resultados, incluida la actividad neovascular recurrente.

➤ Consideraciones:

- Costo de tratamiento más alto en comparación con la FPR.
- Importancia del cumplimiento a largo plazo de la terapia anti-VEGF para mantener los resultados visuales obtenidos en la RDP.

Beneficios en comparación con la FPR⁴:

- Menor pérdida de campo visual periférico
- Menor incidencia de EMD
- Menor necesidad de vitrectomía

1. DRCR.net Protocol S, *JAMA* 2015. 2. Bressler NM, *et al.* *JAMA Ophthalmology* 2019.
3. Clarity Study Group, *Lancet* 2017. 4. Tomita, *et al.* *J Clin Med* 2021.

R3i
Retinoid Risk Reduction Initiative

Tratamiento anti-VEGF para la RDP

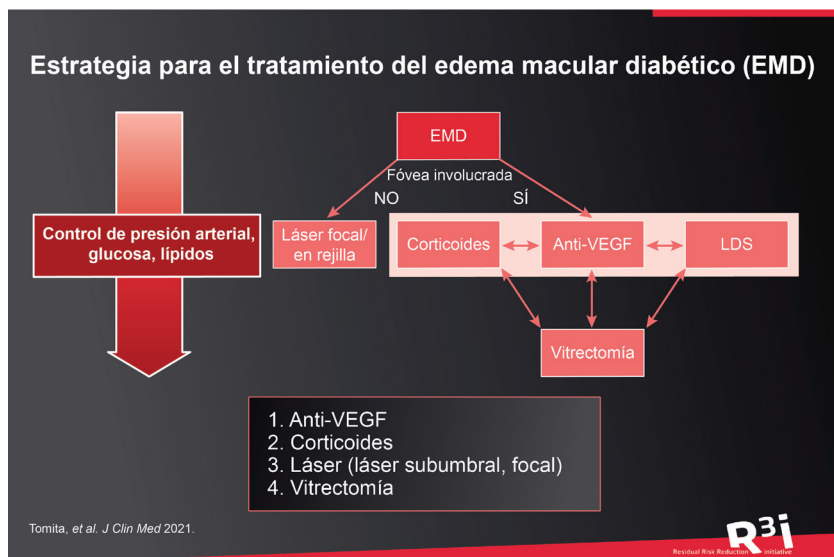
La terapia anti-VEGF para la retinopatía diabética proliferativa (RDP) ha demostrado una eficacia comparable o superior a la fotocoagulación panretiniana (FCP).

En el Protocolo S, el ranibizumab intravítreo mostró mejores resultados para la visión, menor pérdida de campo visual periférico y menor incidencia de edema macular diabético (EMD) en comparación con la FCP.

En el ensayo CLARITY se halló que el aflibercept también era eficaz para la RDP, incluso en ausencia de EMD. Aunque la terapia anti-VEGF ofrece ventajas, tales como menos defectos del campo visual y menor necesidad de vitrectomía, sus limitaciones incluyen el mayor costo y la necesidad de controles frecuentes. El cumplimiento de los intervalos de tratamiento es esencial para mantener el control de la actividad neovascular.

Referencias:

1. DRCR.net Protocol S, *JAMA* 2015.
2. Bressler NM, *et al.* *JAMA Ophthalmology* 2019.
3. Clarity Study Group, *Lancet* 2017.
4. Tomita, *et al.* *J Clin Med* 2021.



Estrategia para el tratamiento del edema macular diabético (EMD)

Diagrama de flujo que ilustra la estrategia de tratamiento sugerida para el edema macular diabético (EMD). La estrategia de tratamiento se determina en función de si el edema involucra la fovea o no.

En todas las etapas, es fundamental mantener un control óptimo de la glucemia, los lípidos y la presión sanguínea.

Abreviaturas:

LDS: fotocoagulación con láser de diodo micropulsado en subumbral

EMD: edema macular diabético.

Referencias:

1. Tomita, et al. *J Clin Med* 2021.

Terapia con láser para el edema macular diabético (EMD)

Láser focal/en rejilla

El ETDRS demostró mejores resultados con el láser focal/en rejilla en comparación con el curso natural en el EMD grave.

Indicación: EMD que no compromete la fovea, lo que permite reducir la cantidad de visitas hospitalarias

Complicaciones: Manchas oscuras paracentrales y progresión atrófica en los casos crónicos. Se introdujo el láser ETDRS modificado (DRCR.net, 2007) para minimizar el daño al actuar selectivamente sobre los aneurismas capilares con un abordaje menos invasivo.

Sin embargo...

- Posible disminución transitoria inicial de la visión central
- Escotomas paracentrales si las quemaduras con láser ocurren cerca de la fovea, especialmente cuando son grandes o confluentes
- Escotoma central permanente debido a quemaduras foveales accidentales
- Expansión del área cicatricial del láser (a lo largo de muchos años)
- Neovascularización coroidea y fibrosis subretiniana



Lim JI, et al. *Ophthalmology* 2025. Luttrull JK, et al. *Current Diabetes Reviews* 2012.

R3i
Research Risk Reduction Initiative

Terapia con láser para el edema macular diabético (EMD)

La terapia láser focal o en rejilla (basada en ETDRS) es eficaz para el EMD que no involucra la fovea, y estabiliza o mejora la visión con menos visitas hospitalarias.

Los protocolos modificados reducen los escotomas inducidos por el láser y la atrofia progresiva.

Referencias:

1. Lim JI, et al. *Ophthalmology* 2025.
2. Luttrull JK, et al. *Current Diabetes Reviews* 2012.

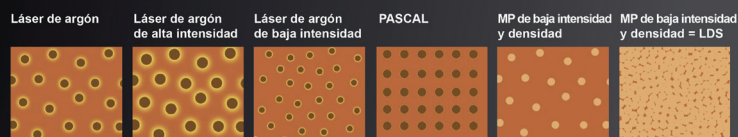
Láser de diodo micropulsado en subumbral (LDS)

Una terapia con láser no daña que aplica calor al epitelio pigmentario de la retina (EPR) sin causar muerte celular

Indicaciones: Edema localizado fuera de la fóvea. Edema macular leve que afecta la fóvea

Beneficios: Eficaz como monoterapia para el EMD leve; ensayos aleatorizados demostraron superioridad frente al láser ETDRS modificado.

En el caso del EMD grave, se recomienda la terapia combinada con anti-VEGF.



Tomita, et al. *J Clin Med* 2021. Luttrull JK, et al. *Current Diabetes Reviews* 2012.

R³i
Retinopathy Risk Reduction Initiative

Láser de diodo micropulsado en subumbral (LDS)

El láser de diodo micropulsado en subumbral (LDS) actúa sobre el epitelio pigmentario de la retina sin dañar la retina neural, lo que lo hace adecuado para el EMD leve. En el caso del EMD grave, se recomienda la combinación de fármacos anti-VEGF.

A–F Esta figura ilustra la "superficie efectiva" lograda por diversas modalidades de tratamiento láser para enfermedades vasculares retinianas.

Las áreas rojas representan a la retina no alcanzada por el láser, mientras que las áreas marrones indican tejido retiniano ablacionado por el láser y, por lo tanto, inactivo en cuanto a la producción extracelular de citocinas.

Las áreas amarillas corresponden a la retina afectada por el láser, pero no destruida, que conserva el potencial de obtener resultados terapéuticos mediante la modulación o normalización de la expresión de citocinas inducida por el láser.

PASCAL (láser de escaneo por patrones), MP (láser de micropulsos de diodo), LDS (láser de diodo micropulsado en subumbral/subdivisible)

Referencias:

1. Tomita, et al. *J Clin Med* 2021.
2. Luttrull JK, et al. *Current Diabetes Reviews* 2012.

Tratamiento contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para el EMD

Eficaz para el EMD que compromete la mácula central.

Aflibercept (2mg, 8mg), ranibizumab, bevacizumab, faricimab, brolucizumab y biosimilares.

Son necesarias múltiples inyecciones.

La combinación con láser puede reducir la frecuencia.

Riesgos:

Aumento de la presión intraocular (PIO), endoftalmitis, formación de cataratas, daño retiniano y difusión sistémica del fármaco.

Tomita, *et al.* J Clin Med 2021.

R3i
Retinoid Risk Reduction Initiative

Tratamiento contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para el EMD

Los fármacos anti-VEGF (aflibercept, ranibuzumab, bevacizumab, faricimab, brolucizumab) son eficaces para el edema macular diabético con afectación central, aunque por lo general requieren múltiples inyecciones.

La combinación con terapia láser puede reducir la frecuencia de las inyecciones. Los riesgos potenciales incluyen el aumento de la presión intraocular, la endoftalmitis, la formación de cataratas, el daño retiniano y la exposición sistémica al fármaco.

La selección del tratamiento debe considerar la salud general del paciente, su agudeza visual y el espesor retiniano central.

Referencias:

1. Tomita, *et al.* J Clin Med 2021.

Terapia anti-VEGF

- Aflibercept (2mg, 8mg)
- Bevacizumab
- Ranibizumab
- Brolucizumab
- Faricimab
- Biosimilares

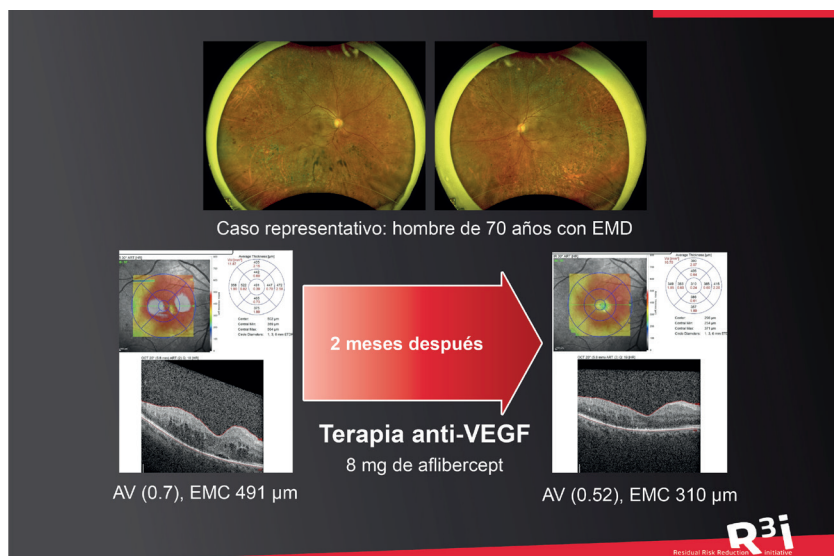
La aprobación de los fármacos varía según el país

R³i

Residual Risk Reduction Initiative

Terapia anti-VEGF

Múltiples ensayos clínicos de alta calidad y revisiones sistemáticas han demostrado que el tratamiento anti-VEGF es más eficaz para mejorar la visión en ojos con EMD con afectación central EMD-(AC) que la monoterapia con láser focal, por lo cual reemplaza a esta última como tratamiento de primera línea.



Terapia anti-VEGF

En esta diapositiva se observa el caso representativo de un hombre de 70 años con edema macular diabético (EMD). En el momento inicial, su mejor agudeza visual (AV) corregida era de 0.7 y el espesor macular central (EMC) era de 491 μm .

Dos meses después del inicio del tratamiento anti-VEGF con aflibercept (8 mg), la AV mejoró y llegó a 0.52, y el EMC disminuyó a 310 μm .

Estos resultados demuestran mejorías funcionales (AV) y estructurales (EMC), lo que subraya la eficacia del tratamiento anti-VEGF para tratar el EMD.

Tratamiento con corticoides para el EMD

Utilizado para el EMD difuso con efectos antiinflamatorios y antiangiogénicos.

Administración:

IVTA, STTA, implante de DEX, implante de fluocinolona.

Opciones terapéuticas:

IVTA: Eficaz pero de corta duración, requiere múltiples inyecciones.

STTA: Menos eficaz pero menor riesgo de PIO, útil para el EMD resistente a anti-VEGF. Implante de DEX: Duración más prolongada, eficaz, pero no se observa beneficio visual adicional en comparación con anti-VEGF.

Implante de fluocinolona: Duración más prolongada, útil para el EMD refractario.

Riesgos:

Glaucoma, progresión de las cataratas y endoftalmitis no infecciosa (0.1%-7.3%).

Tomita, et al. *J Clin Med* 2021.

R³i
Resistant Retinopathy Initiative

Tratamiento con corticoides para el EMD

El tratamiento con corticoides para el edema macular diabético (EMD) aporta efectos antiinflamatorios y antiangiogénicos, en particular en el caso de EMD difuso.

Las vías de administración usuales incluyen la triamcinolona intravítrea (IVTA), la triamcinolona sub-Tenon (STTA) y los implantes de dexametasona o fluocinolona.

Aunque estos tratamientos pueden ser eficaces, sobre todo en casos refractarios o resistentes a anti-VEGF, conllevan riesgos de aumento de la presión intraocular, progresión de las cataratas y endoftalmitis no infecciosa.

La selección cuidadosa de pacientes y el control estrecho son esenciales para minimizar las complicaciones.

Referencias:

1. Tomita, et al. *J Clin Med* 2021.

Vitrectomía para el EMD

Indicaciones:

Indicado para la membrana epirretiniana (MER), la tracción vitreomacular (TVM) o casos en los que han fallado otros tratamientos (anti-VEGF, corticoides, terapia con láser). El peeling de la membrana limitante interna (MLI) previene la recurrencia.

Resultados:

Comparable con anti-VEGF, mayor reducción de EMC que IVTA, pero sin diferencia significativa a largo plazo en la función visual.

Consideraciones:

Conlleva los mismos riesgos que otros procedimientos de vitrectomía

Tomita, et al. J Clin Med 2021.

R3i
Retinoid Risk Reduction Initiative

Vitrectomía para el EMD

La vitrectomía para tratar el edema macular diabético (EMD) está indicada principalmente cuando existe tracción mecánica ejercida por una membrana epirretiniana o tracción vitreomacular, o cuando han fallado los tratamientos médicos (por ej., anti-VEGF, corticoides) y el láser.

En estos casos, la vitrectomía pars plana (VPP) puede aliviar la tracción y reducir el espesor macular central. Con frecuencia se combina con el peeling de la membrana limitante interna (MLI) para prevenir recurrencia.

Aunque la vitrectomía suele lograr una mejora anatómica rápida, es posible que los resultados visuales a largo plazo no superen significativamente los obtenidos con inyecciones intravítreas.

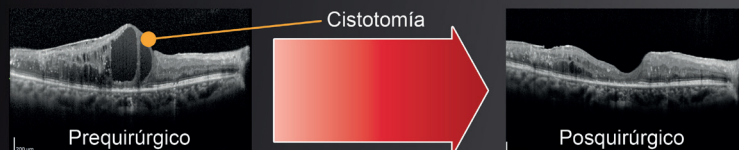
Es fundamental la selección de pacientes, y se deben considerar los riesgos quirúrgicos habituales, como la progresión de las cataratas, los desgarros retinianos y la endoftalmitis.

Referencias:

1. Tomita, et al. J Clin Med 2021.

Cistotomía para el edema macular cistoide refractario secundario a la RD

- En un estudio de 22 ojos con edema macular diabético (EMD), la cistotomía realizada durante la vitrectomía pars plana (VPP) condujo a una mejora visual o a estabilización en el 90% de los casos.¹
- En el EMD refractario con edema macular cistoide (EMC), se llevó a cabo la resección de la pared anterior del quiste, lo que resultó en una mejora visual mantenida hasta 12 meses después de la operación.²



1. Tach N, et al. *Doc Ophthalmol* 1999.
2. Imai H, et al. *Retina* 2021.

R3i
Residual Risk Reduction Initiative

Cistotomía para el edema macular cistoide refractario secundario a la RD

Este procedimiento se realiza en casos de EMD refractario que no responden al tratamiento anti-VEGF, la terapia con láser o la vitrectomía convencional.

En algunos casos, se puede incluir un procedimiento adicional para eliminar fibrinógeno.

Aunque los informes actuales son retrospectivos y se basan en un número reducido de casos, la eficacia es prometedora y se requieren estudios prospectivos adicionales.

Referencias:

1. Tach N, et al. *Doc Ophthalmol* 1999.
2. Imai H, et al. *Retina* 2021.

Prevención de la retinopatía diabética y tratamientos futuros

SECCIÓN

6

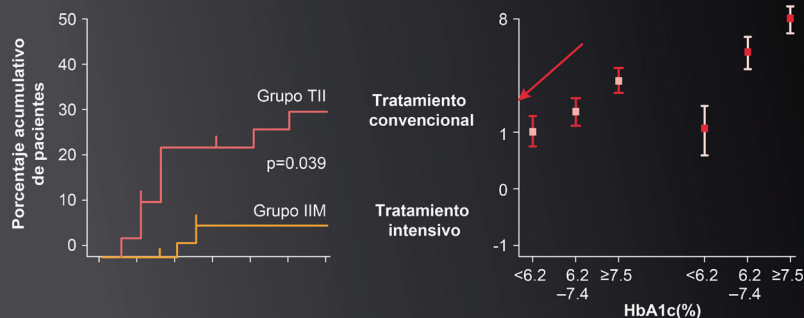
R³i

Residual Risk Reduction Initiative

Es esencial un buen control glucémico

Mantener valores de HbA1c por debajo del 7.0% es eficaz para prevenir la aparición y progresión de la RD en la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), como se demostró en el estudio Kumamoto¹

Relación entre los valores de HbA1c y la progresión de la RD (UKPDS)²



TII: Tratamiento con inyección de insulina convencional; IIM: Tratamiento con inyecciones de insulina múltiples.
1: Sasaki Y, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 1995. 2: UKPDS 50, *Diabetologia* 2001.

R3i
Reducción del Riesgo Retinopatía Diabética

Es esencial un buen control glucémico

Está ampliamente reconocido que el control glucémico de largo plazo reduce la progresión de la retinopatía diabética (RD). Uno de los ensayos claves que prueba este dato es el *Estudio Kumamoto* de Japón.

En este estudio se demostró que, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), un grupo con tratamiento intensivo con insulina que mantenía la HbA1c por debajo del 7% tuvo un riesgo significativamente menor de progresión de la RD en comparación con quienes recibían el tratamiento convencional.

Además, se informó una reducción significativa de los episodios cardiovasculares importantes. Asimismo, un informe del Reino Unido también demostró que un aumento en los valores de HbA1c está asociado con un riesgo mayor de progresión de la RD.

Está corroborada la relación entre las concentraciones de glucemia y la RD y, por lo general, está aceptado que cuanto menor sea la concentración de HbA1c, menor será el riesgo tanto de la aparición como de la progresión de la RD.

Referencias:

1. Ohkubo Y, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 1995.
2. UKPDS 50, *Diabetologia* 2001.

Qué tratamientos son eficaces para la prevención de la aparición de la RD

Fármaco	Comparaciones directas de fármacos/participantes (n/N)	Odds ratio (IC 95%)	
		Metanálisis por pares	Metanálisis en red
DPP-4i	443/39 717	1.27 (1.05, 1.53)	1.20 (0.87, 1.65)
GLP-1RA	846/37 387	1.15 (0.93, 1.43)	1.19 (0.94, 1.52)
Inhibidores de SGLT2	124/7962	0.78 (0.54, 1.12)	0.79 (0.49, 1.28)
Sulfonilureas	16/408	2.37 (0.53, 10.59)	1.67 (1.01, 2.76)
Tiazolidinedionas	20/392	2.44 (0.70, 8.50)	1.50 (0.84, 2.67)
Metformina			1.70 (0.80, 3.61)
Inhibidores de α -glucosidasa			10.00 (0.38, 260.64)
Glinidas			3.37 (0.06, 178.08)
Insulina			1.25 (0.73, 2.15)

- ▶ Metanálisis de 36 estudios.
- ▶ Más de 100 000 participantes
- ▶ Aparición de episodios relacionados con la RD.

IC: intervalo de confianza; n/N: número de episodios/número de pacientes.
Inhibidores de SGLT2: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo -2
Tang H, et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2018.

R3i
Resistant Risk Reduction Initiative

Qué tratamientos son eficaces para la prevención de la aparición de la RD

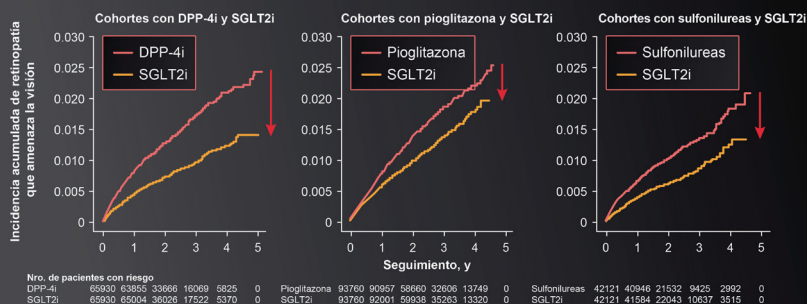
Este **metanálisis de 36 estudios con más de 100 000 participantes** analiza el efecto de los fármacos hipoglucemiantes en la **aparición de la retinopatía diabética (RD)**.

- **Los inhibidores de SGLT-2** demuestran una reducción potencial en el riesgo de RD (**OR: 0.78–0.79**), pero el efecto no es significativo estadísticamente.
- **Las sulfonilureas y las tiazolidinedionas** pueden aumentar el riesgo de RD, mientras que los **inhibidores de DPP-4, los agonistas del receptor de GLP-1 y la insulina** no presentan un impacto significativo.
- Los hallazgos sugieren que los **inhibidores de SGLT-2 pueden ser beneficiosos**, pero son necesarias más investigaciones que confirmen su función protectora.

Referencias:

1. Tang H, et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2018.

Los inhibidores de SGLT-2 están asociados con un riesgo menor de la evolución a la RD en comparación con los inhibidores de DPP4, la pioglitazona y las sulfonilureas.



- Riesgo de desarrollar RD en pacientes con DMT2
- Estudio basado en 3.54 millones de pacientes
- Datos de la base de datos de investigación de Taiwán
- Análisis con el uso del emparejamiento por puntuación de propensión

Yen Fu S, et al. JAMA Net Open 2023.

R3i

Revista de Riesgo Reducido

Los inhibidores de SGLT-2 están asociados con un riesgo menor de la evolución a la RD en comparación con los inhibidores de DPP4, la pioglitazona y las sulfonilureas

Yen *et al.* analizaron datos de **3.54 millones de pacientes con DMT2** de la base de datos NHI de Taiwán que demostraban que los **inhibidores de SGLT-2 disminuyen el riesgo de la RD que amenaza la visión** en comparación con los inhibidores de DPP-4, la pioglitazona y las sulfonilureas.

Mecanismos propuestos para la reducción del riesgo de la RD:

1. Mejora en la **neovascularización retiniana y en la microcirculación**
2. **Supresión de la apoptosis de las células endoteliales**

Puntos fuertes del estudio:

- **Datos de la población en gran escala** (95% de cobertura en Taiwán), lo que minimiza el sesgo de selección
- **Potencia estadística sólida** con una gran cantidad de casos de RD
- **Periodo de seguimiento suficiente** para seguir el desarrollo de la RD

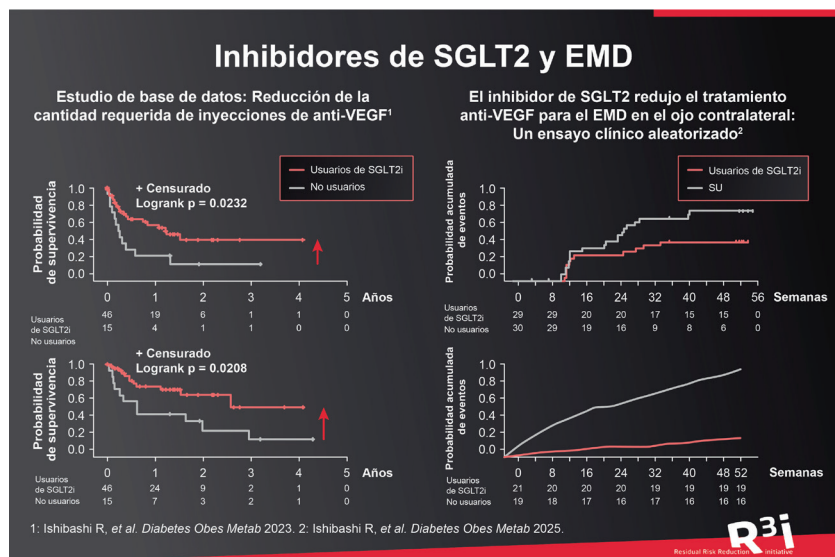
Limitaciones:

- **Ausencia de factores del modo de vida** (antecedentes familiares, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad)
- **Datos limitados de exámenes retinianos** (fondo de ojo, AF, OCT)
- **Problemas para la generalización étnica** (cohorte principalmente taiwanesa)

Estos hallazgos sugieren que los **inhibidores de SGLT-2 pueden ayudar a prevenir la RD**, pero son necesarios estudios adicionales a nivel global.

Abreviaturas: DPP4i: Inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4, SGLT2i: Inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Referencias: 1. Yen Fu S, et al. JAMA Net Open 2023.



Inhibidores de SGLT2 y EMD

Se llevó a cabo un análisis en el mundo real usando una base de datos del Centro de Datos Médicos de Japón, que reúne reclamaciones del seguro sanitario y datos de revisiones médicas. Para este estudio se extrajeron datos de pacientes con diabetes tipo 2 que habían recibido terapia anti-VEGF para el EMD y los dividieron en dos grupos según el uso del inhibidor de SGLT2.

El análisis reveló que los pacientes que recibían inhibidores de SGLT2 necesitaban menos inyecciones de anti-VEGF, lo que sugiere una función potencial de estos fármacos como una opción nueva de tratamiento del EMD. También llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado para evaluar el uso de ranibizumab junto con luseogliflozina para el edema macular diabético (EMD) en pacientes con diabetes tipo 2.

Los índices de readministración disminuyeron significativamente en la cuarta inyección en el grupo que recibía SGLT2i ($p = 0.030$, cociente de riesgos: 0.45, IC 95%, 0.22–0.92) (arriba a la derecha). Asimismo, los ojos contralaterales en el grupo que recibió SGLT2i tuvieron menos inyecciones en comparación con quienes estaban en el grupo SU (1.3 ± 0.6 vs. 3.4 ± 0.8 , $p = 0.016$) (abajo a la derecha).

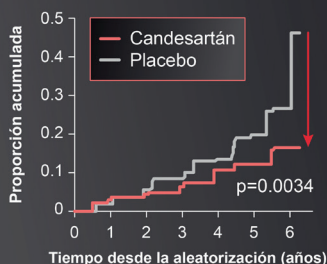
Referencias:

1. Ishibashi R, et al. *Diabetes Obes Metab* 2023.
2. Ishibashi R, et al. *Diabetes Obes Metab* 2025.

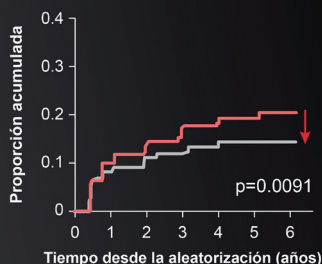
Candesartán: Bloqueador del receptor de angiotensina II (BRA)

El candesartán fue eficaz en la prevención de la aparición de RD en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DIRECT-1)¹

El candesartán fue eficaz en la promoción de la regresión de la RD en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DIRECT-2)²



Nro. en riesgo	710	663	630	587	419	109	1
Placebo	711	651	615	587	422	108	1
Candesartán							



Nro. en riesgo	954	812	760	713	510	93	1
Placebo	951	811	755	692	492	100	0
Candesartán							

1: Chaturvedi N, *et al. Lancet* 2008. 2: Sjolje AK, *et al. Lancet* 2008.

R3i

Candesartán: bloqueador del receptor de angiotensina II (BRA)

En esta diapositiva se presentan los hallazgos de los estudios DIRECT, que analizaron los efectos del candesartán, un bloqueador del receptor de angiotensina II (BRA), en la retinopatía diabética (RD). Los resultados indican lo siguiente:

- **DIRECT-1 (gráfico a la izquierda):** En los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, el candesartán fue eficaz en la prevención de la aparición de la RD en comparación con el placebo.
- **DIRECT-2 (gráfico a la derecha):** En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el candesartán promovió la regresión de la RD, lo que sugiere una función potencial en la reversión del daño retiniano.

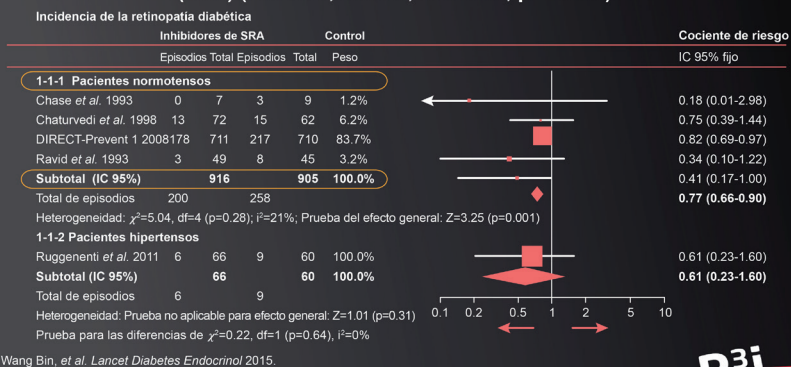
Estos hallazgos indican que el candesartán puede ayudar tanto en la prevención como en el tratamiento de la retinopatía diabética sin efectos adversos significativos en comparación con el placebo.

Referencias:

1. Chaturvedi N, *et al. Lancet* 2008.
2. Sjolje AK, *et al. Lancet* 2008.

Metanálisis

Se observó una reducción del 23% en la incidencia de la RD en los pacientes normotensos tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) (RR: 0.77, IC 95%, 0.66-0.90, $p = 0.001$)



Metanálisis

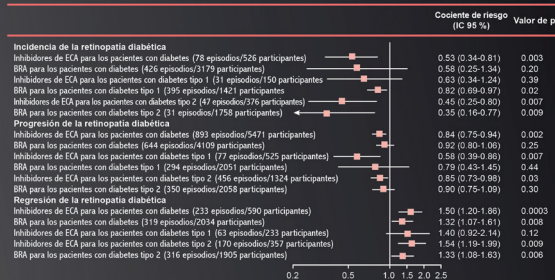
Este metanálisis evalúa el efecto de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) en la incidencia de la retinopatía diabética (RD). Los resultados indican una reducción significativa del 23% en la incidencia de la RD entre los pacientes normotensos tratados con inhibidores del SRA (RR: 0.77, 95% CI: 0.66–0.90, $p=0.001$). Sin embargo, en el caso de los pacientes hipertensos, no se observó un efecto significativo en la incidencia de la RD.

Estos resultados sugieren un efecto preventivo potencial de la RD de los inhibidores del SRA, independientemente de la reducción de la presión sanguínea. Esto sugiere que la inhibición del SRA suprime la progresión de la RD mediante mecanismos que van más allá del control de la presión arterial.

Referencias:

1. Wang Bin, *et al.* *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015.

Eficacia de los fármacos antihipertensivos en la prevención de la RD: Inhibidores de ECA > BRA > Bloqueadores de los canales de calcio > Betabloqueantes > Placebo



El control de la presión arterial ayuda a prevenir la aparición y progresión de la RD, y puede favorecer su regresión.

Wang Bin, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015.

R3i
Resistant Risk Reduction Initiatives

Eficacia de los fármacos antihipertensivos en la prevención de la RD: Inhibidores de ECA > BRA > Bloqueadores de los canales de calcio > Betabloqueantes > Placebo

Esta diapositiva presenta un metanálisis y un metanálisis en red que evaluaron la eficacia de los fármacos antihipertensivos en la prevención de la retinopatía diabética (RD). Principales hallazgos:

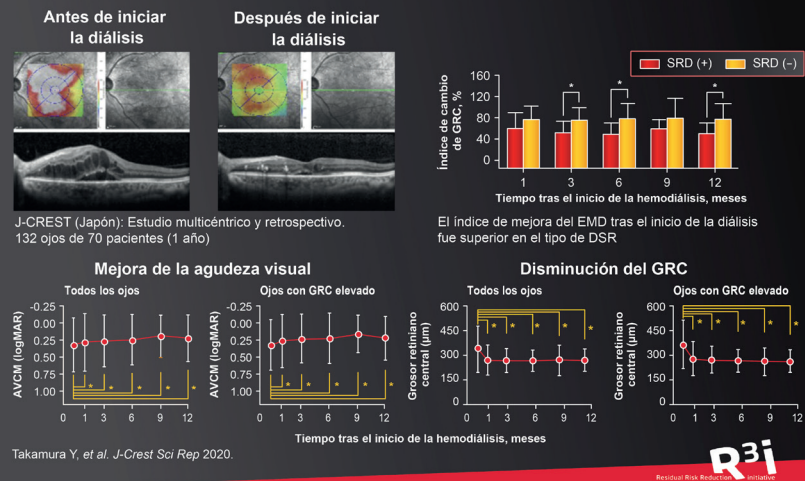
1. **Los inhibidores de ECA y los BRA** han demostrado reducir, de manera sistemática, la incidencia y la progresión de la RD.
2. **El metanálisis en red** sugiere que los **inhibidores de ECA son los más eficaces** en la prevención de la RD, seguidos por los BRA, los bloqueadores de los canales de calcio y los betabloqueantes.
3. **El control de la presión arterial es crucial**, no solo para prevenir la aparición de la RD, sino también para frenar su progresión e incluso favorecer su posible regresión.
4. **El método de metanálisis en red** permite realizar comparaciones directas e indirectas entre las distintas opciones terapéuticas, ofreciendo una evaluación integral de su eficacia relativa.

Estos resultados destacan la importancia de los **inhibidores de ECA y de los BRA** en el tratamiento de la RD, y respaldan su uso como antihipertensivos de primera línea en pacientes diabéticos con riesgo de RD.

Referencias:

1. Wang Bin, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015.

El inicio de la diálisis puede mejorar el edema macular diabético (EMD)



El inicio de la diálisis puede mejorar el edema macular diabético (EMD)

Este estudio de J-CREST (Japón) investigó el efecto del inicio de la diálisis en el edema macular diabético (EMD). Un análisis retrospectivo de 132 ojos de 70 pacientes, realizado durante un año, mostró mejoras en la agudeza visual y una reducción significativa del grosor retiniano central (GRC) tras iniciar la diálisis. Cabe destacar que la tasa de mejoría fue mayor en los pacientes con EMD del tipo desprendimiento seroso de retina (DSR).

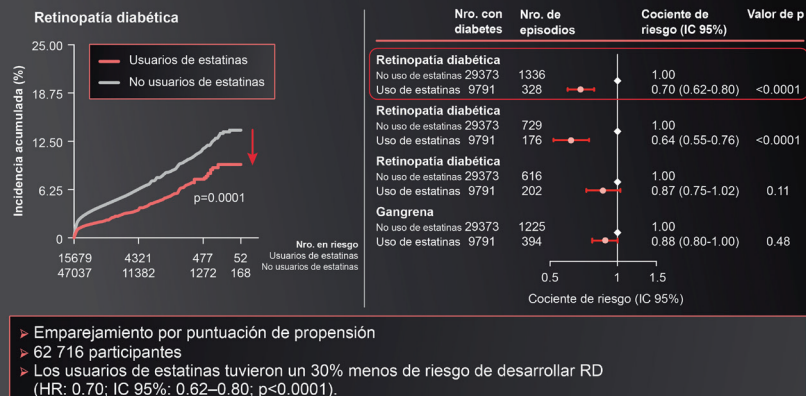
Los hallazgos sugieren que los factores sistémicos, en particular la función renal y la regulación de líquidos mediante la diálisis, desempeñan un papel crucial en la fisiopatología del EMD.

Estos resultados ponen de relieve la estrecha relación entre la función renal y la retinopatía diabética.

Referencias:

1. Takamura Y, et al. *J-Crest Sci Rep* 2020.

Las estatinas pueden reducir el riesgo de progresión de la RD



Nielsen, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014.

R3i
Residual Risk Reduction Initiative

Las estatinas pueden reducir el riesgo de progresión de la RD

Esta diapositiva sugiere que el uso de estatinas puede reducir el riesgo de progresión de la retinopatía diabética (RD). De acuerdo con un estudio del registro danés que utilizó emparejamiento por puntuación de propensión, el análisis mostró que quienes estaban en tratamiento con estatinas tenían un riesgo 30–40% menor de desarrollar RD (HR: 0.70, CI 95%, 0.62-0.80, $p<0.0001$).

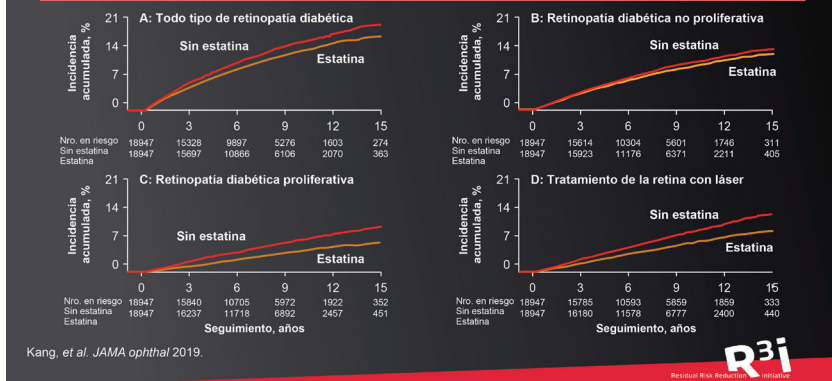
Este estudio sugiere que las estatinas podrían contribuir a la prevención de la RD y a retrasar su progresión, posiblemente debido a sus efectos antiinflamatorios y vasculoprotectores.

Referencias:

1. Nielsen, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014.

Las estatinas reducen la aparición y progresión de la RD El tratamiento intensivo logra una reducción aún mayor

- Emparejamiento por puntuación de propensión
- Diabetes tipo 2 y dislipidemia
- 37 894 participantes
- El cociente de riesgo de la probabilidad de desarrollar RD fue de 0,86



Las estatinas reducen la aparición y progresión de la RD

Esta figura ilustra la incidencia acumulada de la retinopatía diabética (RD) en pacientes con diabetes tipo 2 y dislipidemia, comparando a pacientes que reciben estatinas y pacientes que no las reciben, durante un periodo de seguimiento de 15 años. Los datos provienen de una cohorte de 37 894 personas con el uso del emparejamiento por puntuación de propensión. El uso de estatinas se asoció con una reducción significativa en la aparición y la progresión de la RD, así como en la necesidad de tratamiento con láser de la retina.

La **Figura A** muestra la incidencia acumulada de todas las retinopatías diabéticas. Los usuarios de estatinas presentaron una incidencia significativamente menor en comparación con los no usuarios (Cociente de riesgo [HR], 0,86; intervalo de confianza [IC] 95%, 0,81–0,91; $p < 0,001$).

La **Figura B** demuestra la incidencia de la retinopatía diabética no proliferativa. El tratamiento con estatinas se asoció con una reducción modesta pero estadísticamente significativa del riesgo (HR, 0,92; IC 95%, 0,86–0,99; $p = 0,03$).

La **Figura C** presenta la incidencia de la retinopatía diabética proliferativa. Los usuarios de estatinas mostraron un riesgo marcadamente menor en comparación con los no usuarios (HR, 0,64; IC 95%, 0,58–0,70; $p < 0,001$), lo que indica un efecto protector sólido frente a la enfermedad retiniana grave.

La **Figura D** muestra la incidencia acumulada del tratamiento de la retina con láser, un indicador de la retinopatía diabética avanzada. El uso de estatinas se asoció con una necesidad significativamente menor de esta intervención (HR, 0,71; IC 95%, 0,65–0,77; $p < 0,001$).

Estos hallazgos sugieren que las estatinas no solo reducen el riesgo de episodios cardiovasculares en pacientes con diabetes, sino que también podrían conferir un efecto protector frente al desarrollo y la progresión de la retinopatía diabética.

Referencias: 1. Kang, et al. JAMA ophthalmol 2019.

Una revisión y metanálisis sistemáticos hallaron que las estatinas estaban asociadas con una menor incidencia de la RD, es decir, menos frecuencia de terapia con láser, inyecciones intravítreas y vitrectomía¹

Sin embargo, un estudio de base de datos no halló efectos significativos de las estatinas en la aparición de RD o EMD (EE. UU.)¹

	Retinopatía diabética		RDNP		RDP		EMD		Hemorragia vítrea		DTR	
Variable	Cociente de riesgo (IC 95%)	Valor de p	Cociente de riesgo (IC 95%)	Valor de p	Cociente de riesgo (IC 95%)	Valor de p	Cociente de riesgo (IC 95%)	Valor de p	Cociente de riesgo (IC 95%)	Valor de p	Cociente de riesgo (IC 95%)	Valor de p
Estatina	1.03 (0.99, 1.07)	0.13	1.06 (1.01, 1.11)	0.02	0.89 (0.79, 1.02)	0.09	0.94 (0.86, 1.03)	0.21	1.00 (0.86, 1.16)	0.99	1.11 (0.89, 1.38)	0.36

- Estudio de base de datos (Estados Unidos)
- Diabetes (sin RD) y dislipidemia
- 66 617 usuarios de estatinas/83 365 no usuarios de estatinas

1: Panata, et al. *Eur J Ophthalmol* 2021. 2: Meer, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2022.

R3i
Retinoid Risk Reduction Initiative

Una revisión y metanálisis sistemáticos hallaron que las estatinas estaban asociadas con una menor incidencia de la RD, es decir, menos frecuencia de terapia con láser, inyecciones intravítreas y vitrectomía

Una revisión y metanálisis sistemáticos realizados por Panata *et al. Eur. J. Ophthalmol* 2021, demostró que el uso de estatinas estaba relacionado con una menor incidencia de retinopatía diabética (RD) y sus complicaciones, incluida la necesidad de fotocoagulación con láser, inyecciones intravítreas y vitrectomía. Estos resultados avalan un posible papel protector de las estatinas en la progresión de la RD.

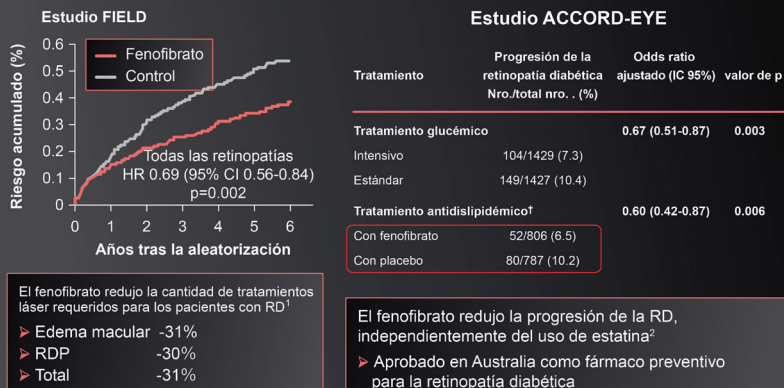
Sin embargo, en un estudio de base de datos a gran escala en Estados Unidos, Meer *et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2022, no se informó una relación significativa entre el uso de las estatinas y la aparición o la gravedad de la RD o el edema macular diabético (EMD). El estudio incluyó a 66 617 pacientes que recibían tratamiento con estatinas y 83 365 que no, todos con diabetes y dislipidemia, pero sin antecedentes de RD al inicio.

Como se muestra en la tabla, el cociente de riesgos (HR) para el desarrollo de cualquier retinopatía diabética en las personas en tratamiento con estatinas fue de 1,03 (IC 95%, 0.99–1.07; $p = 0.13$), lo que indica que no hubo una diferencia significativa. Si bien se observó un aumento estadísticamente significativo en la RD no proliferativa (HR, 1.06; IC 95%: 1.01–1.11; $p = 0.02$), no se encontraron asociaciones significativas para la RD proliferativa, el EMD, la hemorragia vítrea o el desprendimiento traccional de retina.

Estos hallazgos discrepantes resaltan la necesidad de realizar más investigaciones para aclarar el papel de las estatinas en la prevención de la RD, en particular teniendo en cuenta las diferencias en el diseño de los estudios, las características de la población y los factores de confusión.

Referencias: 1. Panata, *et al. Eur J Ophthalmol* 2021.
2. Meer, *et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2022.

El fenofibrato reduce la progresión de la RD



[†]Fenofibrato, agonista de PPAR α , efectos antilipídicos
1: Keech AC, et al. *Lancet* 2007. 2: Chew EY, *N Engl J Med* 2015.

R³i
Resistant Risk Reduction Initiative

El fenofibrato reduce la progresión de la RD

Ensayos clínicos a gran escala, incluidos los estudios FIELD y ACCORD, han demostrado que el fenofibrato reduce la necesidad de tratamiento con láser y ralentiza la progresión de la retinopatía diabética (RD), independientemente del uso de estatinas. Estos hallazgos llevaron a su aprobación en Australia como fármaco preventivo de la RD.

El fenofibrato, un agente hipolipemiente de la clase de los fibratos, ha despertado un interés sostenido debido a sus posibles efectos protectores sobre la RD. El estudio FIELD (2007) fue el primero en destacar sus beneficios, mostrando que el fenofibrato redujo el riesgo de requerir tratamiento con láser para la RD como resultado secundario. Sin embargo, las variaciones en el uso de estatinas entre los participantes generaron inquietudes.

El estudio ACCORD-EYE se llevó a cabo para abordar este asunto, analizando específicamente los efectos del fenofibrato en pacientes que ya recibían tratamiento con estatinas. Los resultados confirmaron que el fenofibrato suprime de manera independiente la progresión de la RD.

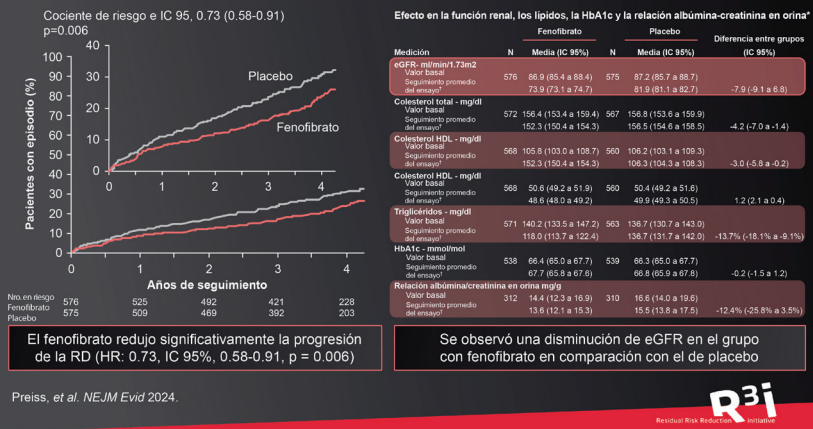
Estos hallazgos han impulsado desde entonces una extensa investigación sobre sus mecanismos de acción, utilizando modelos animales y celulares. Como resultado, el fenofibrato se prescribe actualmente en Australia para la prevención de la RD.

Referencias:

1. Keech AC, et al. *Lancet* 2007.
2. Chew EY, *N Engl J Med* 2015.

Ensayo LENS: El fenofibrato redujo la progresión de la RD

Ensayo LENS (Disminución de los Episodios en la Retinopatía no Proliferativa en Escocia)



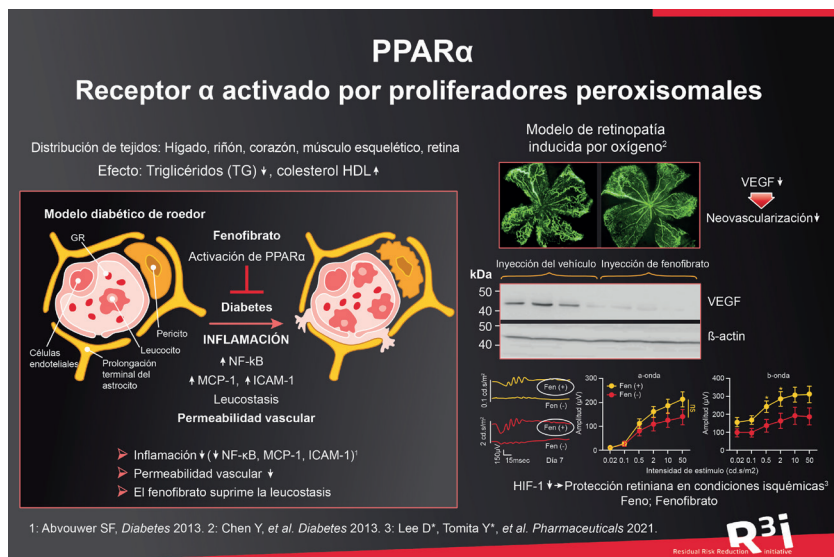
Ensayo LENS: el fenofibrato redujo la progresión de la RD

Recientemente, los ensayos clínicos diseñados para investigar los efectos oculares del fenofibrato también han demostrado que reduce la progresión de la RD.

Sin embargo, también se demostró que el fenofibrato reducía la función renal, de modo que es problemático su uso en pacientes con RD con disfunción renal.

Referencias:

1. Preiss, et al. NEJM Evid 2024.



PPAR α

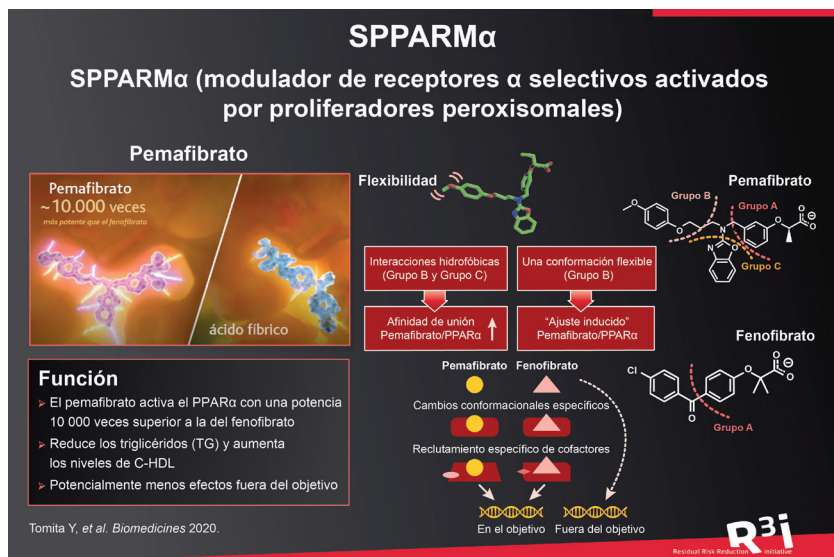
Receptor α activado por proliferador peroxisomal

El fenofibrato activa el receptor α activado por proliferadores peroxisomales (PPAR α), que se expresa en muchos tejidos. Disminuye los triglicéridos séricos y aumenta el colesterol HDL. Varios estudios han demostrado que el fenofibrato reduce la inflamación y la permeabilidad vascular en la retina de los modelos diabéticos de ratón.

El fenofibrato también ejerce efectos antiangiogénicos mediante la supresión de VEGF, un mediador clave en la neovascularización patológica en la retina. Previamente, nuestro grupo había demostrado que el fenofibrato protegía la retina de la isquemia mediante la regulación a la baja del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1), un regulador clave de VEGF.

Referencias:

1. Abvouwer SF, *Diabetes* 2013.
2. Chen Y, *et al. Diabetes* 2013.
3. Lee D*, Tomita Y*, *et al. Pharmaceuticals* 2021.



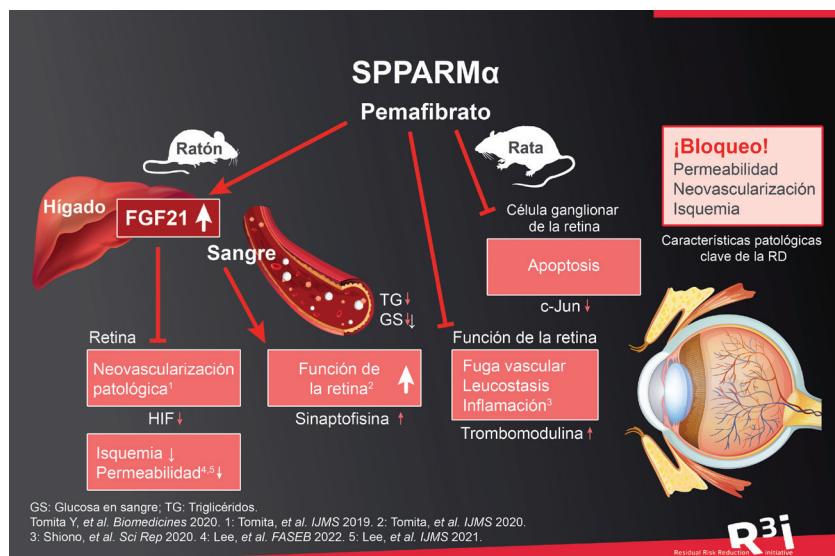
SPPARMα (modulador de receptores α selectivos activados por proliferadores peroxisomales)

En esta diapositiva se destaca el **pemafibrato**, un **modulador selectivo de PPARα (SPPARMα)**, aprobado en Japón para el tratamiento de la dislipidemia. Su estructura molecular única le permite activar PPARα de una forma hasta **10 000 veces más potente** que el fenofibrato.

En consecuencia, el pemafibrato **disminuye los triglicéridos séricos y aumenta el colesterol HDL**, con **menos efectos fuera de objetivo**, por lo que potencialmente reduce los episodios adversos en comparación con los fibratos convencionales.

Referencias:

1. Tomita Y, et al. *Biomedicines* 2020.



SPPARM α Pema fibrato

Esta diapositiva ilustra el potencial del **pema fibrato** de bloquear los tres procesos patológicos principales de la retinopatía diabética: **la permeabilidad vascular, la neovascularización y la isquemia**. El pema fibrato elevó los **valores de FGF21**, lo que ayudó a **prevenir la neovascularización patológica**, reducir la **isquemia retiniana** y **mantener la función de la retina**.

De manera similar, otro grupo informó que el pema fibrato reducía **la fuga vascular, la inflamación y la apoptosis** en un modelo de rata.

En conjunto, estos resultados sugieren que el pema fibrato actúa con eficacia a través de múltiples vías involucradas en la progresión de la RD.

Referencias:

Tomita Y, et al. *Biomedicine* 2020.

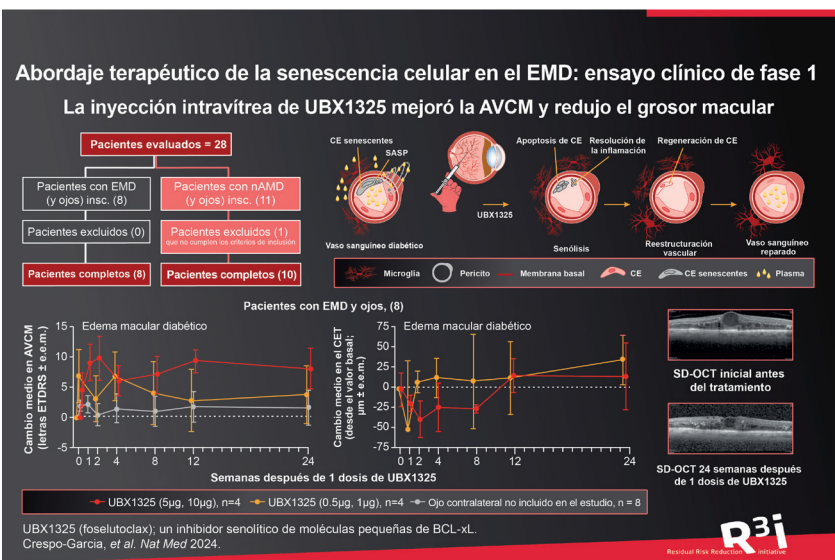
1. Tomita, et al. *IJMS* 2019.

2. Tomita, et al. *IJMS* 2020.

3. Shiono, et al. *Sci Rep* 2020.

4. Lee, et al. *FASEB* 2022.

5. Lee, et al. *IJMS* 2021.



Abordaje terapéutico de la senescencia celular en el EMD: ensayo clínico de fase 1

(A) Diagrama de flujo de pacientes.

Se evaluó un total de 28 pacientes. De ellos, 8 pacientes con edema macular diabético (EMD) recibieron cada uno una única inyección intravítrea de UBX1325. Se midieron la agudeza visual corregida máxima (AVCM; C) y el grosor del subcampo central (GSC; D) (media \pm error estándar de la media) durante un periodo de seguimiento de 24 semanas. Los datos de GSC corresponden únicamente a las mediciones del ojo del estudio, ya que no se realizó una lectura central estandarizada en el ojo contralateral.

(B) Imágenes representativas de SD-OCT

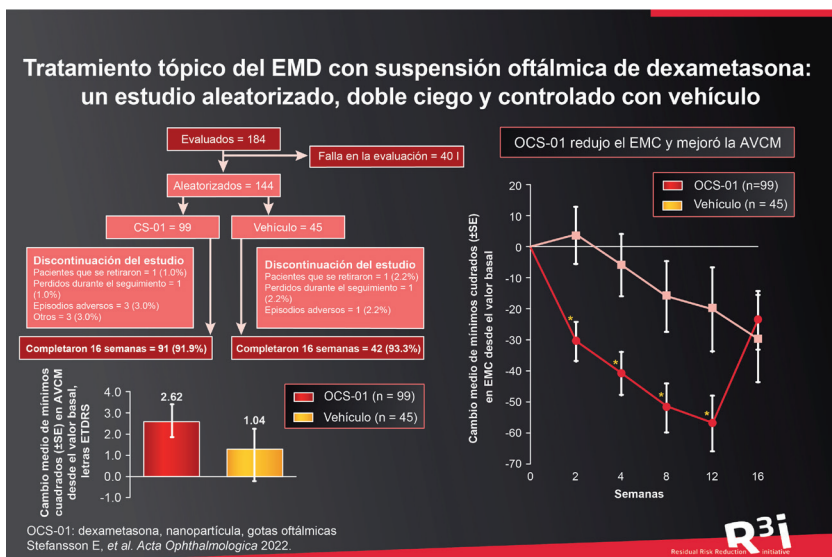
Se muestran imágenes de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) en la evaluación basal (arriba) y a las 24 semanas (abajo) de un paciente que presentó una reducción del GSC de 108- μm y una mejoría de 11 letras en la AVCM (ETDRS) al final del estudio.

(E) Esquema de la hipótesis de la senescencia celular en el EMD.

Durante la diabetes, las células endoteliales (CE) senescentes se acumulan en los vasos retinianos, perpetuando la microinflamación y la degradación de la barrera hematorretiniana (BHR), lo que en última instancia compromete la función visual. UBX1325, un inhibidor de BCL-xL de moléculas pequeñas, elimina de manera selectiva estas células senescentes (senólisis), favoreciendo así la remodelación vascular y la restauración de la integridad retiniana.

Referencias:

1. Crespo-García, et al. Nat Med 2024.



Tratamiento tópico del EMD con suspensión oftálmica de dexametasona: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con vehículo

Diseño del estudio:

- **Objetivo:** Evaluar la eficacia de OCS-01 (dexametasona tópica) para el edema macular diabético (EMD).
- **Diseño:** Ensayo multicéntrico, con doble enmascaramiento, aleatorizado en fase 2.
- **Participantes:** 144 pacientes con EMD (OCS-01: n = 99, Vehículo: n = 45), tratados durante 12 semanas (1 gota, 3 veces por día).

Hallazgos claves:

- **Reducción del EMC:** OCS-01 redujo significativamente el espesor macular central ($-53.6 \mu\text{m}$ vs. $-16.8 \mu\text{m}$, $p = 0.0115$, 12 semanas).
- **Mejora de la agudeza visual:** OCS-01 demostró una tendencia hacia una mejor AVCM (agudeza visual corregida máxima) ($+2.6$ vs. $+1.0$ letras ETDRS, $p = 0.125$, 12 semanas).
- **Seguridad:** Bien tolerado; el aumento de la presión intraocular fue el acontecimiento adverso más usual.

Conclusión:

OCS-01 reduce eficazmente el espesor macular y puede mejorar la visión, en particular en el caso de pacientes con la AVCM más baja al inicio. Un estudio de fase 2/3 está en curso para confirmar estos hallazgos en una población de pacientes más grande.

Referencias:

1. Stefansson E, et al. *Acta Ophthalmologica* 2022.

Otros

SECCIÓN

7

R³i

Residual Risk Reduction Initiative

Exámenes oculares recomendados para pacientes con diabetes mellitus

Tipo de diabetes	Evaluación inicial recomendada	Seguimiento recomendado*
Tipo 1 [†]	5 años tras el diagnóstico	Anualmente
Tipo 2 [‡]	En el momento del diagnóstico	Anualmente
Embarazo [‡] (tipo 1 o tipo 2)	Poco después de la concepción y a principios del primer trimestre	Sin retinopatía a RDNP leve o moderada: cada 3-12 meses RDNP grave o peor: cada 1-3 meses

El hallazgo de anomalías puede requerir exámenes de seguimiento frecuentes.

† Los pacientes púberes necesitan mayor vigilancia debido a un aumento del riesgo de la progresión.

‡ Las mujeres que desarrollan diabetes gestacional no necesitan un examen ocular durante el embarazo y no parecen tener un riesgo mayor de RD durante el embarazo.

Lim JI, et al. *Ophthalmology* 2025.

R3i
Residual Risk Reduction Initiative

Exámenes oculares recomendados para pacientes con diabetes mellitus

En la diabetes tipo 1, el riesgo de retinopatía se correlaciona con la duración de la enfermedad y tiende a acelerarse durante la pubertad, aunque los cambios que amenazan la visión son poco frecuentes antes de esa etapa. Se recomienda realizar exámenes anuales a partir de los 5 años después del diagnóstico inicial.

En la diabetes tipo 2, la retinopatía puede estar presente ya en el momento del diagnóstico debido a que su inicio suele ser indeterminado, por lo que se requiere un examen completo al momento del diagnóstico y, posteriormente, al menos una vez al año.

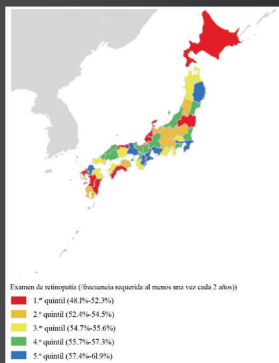
Durante el embarazo, la diabetes preexistente puede provocar la progresión de la retinopatía, por lo que es necesario examinar a las pacientes y que reciban asesoramiento antes de la concepción o al inicio del primer trimestre, con intervalos de seguimiento basados en la intensidad de la enfermedad. Las mujeres con diabetes gestacional únicamente, por lo general, no necesitan una evaluación oftalmológica específica durante el embarazo.

Después de cada examen, el profesional debe conversar con la paciente sobre los hallazgos, clasificar ambos ojos según la gravedad de la retinopatía y del edema macular, y determinar el momento adecuado para las intervenciones y el seguimiento futuro.

Abreviaturas: RDNP = RD no proliferativa

Referencias: 1. Lim JI, et al. *Ophthalmology* 2025.

La tasa de derivación de pacientes con diabetes mellitus (DM) a oftalmólogos sigue siendo baja en Japón



Sugiyama T, *Diabetes Res Clin Pract* 2019.
Ihara-Sugiyama N, *J Diabetes Investig* 2023.

Solo el 40 % de los pacientes con diabetes que reciben tratamiento se han sometido a un examen de fondo de ojo realizado por un oftalmólogo.

En contraste, el porcentaje de exámenes de fondo de ojo llevados a cabo durante consultas oftalmológicas es de hasta el 92.1%-98.7%

➤ Es esencial que los médicos deriven a los pacientes diabéticos al oftalmólogo para garantizar una adecuada atención ocular y prevenir complicaciones que amenacen la visión.

R3i
Resistant Risk Reduction Initiative

La tasa de derivación de pacientes con diabetes mellitus (DM) a oftalmólogos sigue siendo baja en Japón

Según un estudio realizado a partir de una base de datos a gran escala, solo alrededor del 40% de los pacientes tratados por diabetes en Japón se someten a un examen de fondo de ojo realizado por un oftalmólogo, mientras que entre el 92.1% y el 98.7% de quienes consultan a un oftalmólogo efectivamente reciben este examen. Esta brecha sugiere que muchos pacientes diabéticos no están siendo derivados a atención oftalmológica especializada, lo que podría retrasar la detección y el tratamiento precoces de la retinopatía diabética.

Por lo tanto, la derivación oportuna desde la atención primaria u otras especialidades a oftalmología es fundamental, así como reforzar la importancia de los exámenes oculares periódicos para prevenir complicaciones que amenacen la visión.

Referencias:

1. Sugiyama T, *Diabetes Res Clin Pract* 2019.
2. Ihara-Sugiyama N, *J Diabetes Investig* 2023.

Es fundamental la colaboración entre médicos y oftalmólogos

Recomendación de la frecuencia de las consultas oftalmológicas

Clasificación	Frecuencia de consultas
Sin retinopatía diabética (RD)	1 /1 año
RDNP leve/moderada	1/6 meses
RDNP grave	1/2 meses
Retinopatía diabética proliferativa (RDP)	1/1 mes



Libro de registro ocular para la diabetes

Comité de lineamientos para la Sociedad Japonesa de Diabetología Oftalmológica, Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 2020.



Es fundamental la colaboración entre médicos y oftalmólogos

El Libro de registro ocular para la diabetes es una herramienta esencial para el manejo de la retinopatía diabética (RD) en pacientes con diabetes. Facilita una mejor comunicación entre los profesionales de la salud, asegurando la realización oportuna de exámenes oculares y la implementación de intervenciones apropiadas (derecha).

Conclusión

- Si bien los avances notables en el diagnóstico y tratamiento han mejorado de forma significativa el pronóstico de los pacientes con retinopatía diabética, la vigilancia sigue siendo indispensable. Los exámenes sistemáticos de detección, el control glucémico optimizado y la intervención adecuada son fundamentales para prevenir la pérdida de visión..
- Este folleto ha ofrecido una visión general de nuestro conocimiento actual sobre la RD, pero el campo está en constante evolución. Mantenerse informado acerca de los últimos avances en el manejo de la RD y adoptar un enfoque proactivo en la atención del paciente pueden reducir de forma significativa la carga de esta enfermedad.

R3i
Resilient Risk Reduction initiative

Conclusión

Si bien los avances *notables* en el diagnóstico y tratamiento han mejorado de forma significativa el pronóstico de los pacientes con retinopatía diabética, la vigilancia sigue siendo indispensable. Los exámenes sistemáticos de detección, el control glucémico optimizado y la intervención adecuada son fundamentales para prevenir la pérdida de visión.

Este folleto ha ofrecido una visión general de nuestro conocimiento actual sobre la RD, pero el campo está en constante evolución. Mantenerse informado acerca de los últimos avances en el manejo de la RD y adoptar un enfoque proactivo en la atención del paciente pueden reducir de forma significativa la carga de esta enfermedad.

Abreviaturas

AF	Angiografía con fluoresceína
ALT	Alanina aminotransferasa
ANP	Área de no perfusión
AV	Agudeza visual
AVCM	Agudeza visual corregida máxima
BHR	Barrera hematorretiniana
BRA	Bloqueador del receptor de angiotensina
CKD	Nefropatía crónica
CML	Célula muscular lisa
DM	Diabetes mellitus
DSR	Desprendimiento seroso de retina
DTR	Desprendimiento traccional de retina
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
eGFR	Tasa de filtración glomerular estimada
EMD	Edema macular diabético
ERD	Enfermedad retiniana diabética
ERG	Electrorretinograma
ETDRS	Estudio temprano del tratamiento de la retinopatía diabética
FFA	Ácido graso libre
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos
FPR	Fotocoagulación panretiniana
FRS	Fotocoagulación retiniana selectiva
GIP	Polipéptido insulínico dependiente de la glucosa

GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
GNV	Glaucoma neovascular
GRC	Grosor retiniano central
GSC	Grosor del subcampo central
HIF	Factor inducible por hipoxia
ICDR	Escala internacional clínica de la retinopatía diabética
IVTA	Acetónido de triamcinolona intravítreo
LDS	Fotocoagulación con láser de diodo micropulsado en subumbral
MAFLD	Hígado graso asociado con la disfunción metabólica
MLI	Membrana limitante interna
NRD	Neurodegeneración retiniana diabética
OCT	Tomografía de coherencia óptica
OCTA	Angiografía por tomografía de coherencia óptica
PIO	Presión intraocular
RD	Retinopatía diabética
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
RDAV	Retinopatía diabética que amenaza la visión
RDNP	Retinopatía diabética no proliferativa
RDP	Retinopatía diabética proliferativa
PKC	Proteína quinasa C
PPARα	Receptor α activado por proliferadores peroxisomales
SRA	Sistema renina-angiotensina
SGLT2i	Inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
SPPARMα	Moduladores de receptores alfa selectivos activados por proliferadores peroxisomales
STTA	Acetónido de de triamcinolona sub-Tenon
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VEGFR	Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular

R3i

Residual Risk Reduction initiative