

Tendencias actuales sobre la retinopatía diabética

Current trends in diabetic retinopathy

Carmen Castillo-Vázquez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4480-9453>

Lázara Molinet-Vega² <https://orcid.org/0000-0001-5488-5295>

Arturo Iván Pérez-Pacheco³ <https://orcid.org/0000-0002-1150-1463>

¹Especialista de Primer y Segundo Grados en Oftalmología. Profesor auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Centro Oftalmológico, Hospital General Docente “Enrique Cabrera”. La Habana, Cuba.

²Especialista de Primer Grado en Oftalmología. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Centro Oftalmológico, Hospital General Docente “Enrique Cabrera”. La Habana, Cuba.

³Residente de Oftalmología. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Centro Oftalmológico, Hospital General Docente “Enrique Cabrera”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: carmenlisnel@gmail.com

RESUMEN

Introducción: la retinopatía diabética es una enfermedad microangiopática, caracterizada por pérdida de pericitos y engrosamiento de la membrana basal, secundaria a hiperglicemia prolongada y asociada a factores genéticos. Se estiman una prevalencia mundial de 40 % e incidencia de 90 % después de 30 años, y 50 % a 10 años de padecer diabetes. Esta afección provoca 8 % de los casos de ceguera entre pacientes diabéticos, y es su primera causa después de los 65 años de edad.

Objetivo: presentar tendencias actuales en el diagnóstico y tratamiento de la retinopatía diabética.

Métodos: se revisaron los artículos publicados sobre este tema en las bases de datos *PubMed*, *SciELO*, *Cumed*, *ClinicalKey*, *LILACS*, *EBSCO* y en el buscador *Google Académico*. Se seleccionaron los trabajos publicados durante los últimos cinco años, en idiomas inglés y español.

Desarrollo: las alteraciones fisiopatológicas de la retinopatía diabética son hematológicas y bioquímicas. Abarcan la adhesividad plaquetaria, el aumento de agregación eritrocitaria, las



anormalidades lipídicas, defectos de fibrinólisis, concentraciones anormales de la hormona del crecimiento, activación del factor de crecimiento endotelial vascular, así como alteraciones de la viscosidad del suero. El tratamiento actual se basa principalmente en el control glicémico, fotocoagulación panretiniana con luz verdeamarilla de patrón difuso o rejilla, vitrectomía de *pars plana* y fármacos antifactor de incremento endotelial vascular, según el estadio de la enfermedad.

Conclusiones: la aplicación de las nuevas tendencias en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad permitirán una mejor expectativa y calidad de vida para los pacientes.

Palabras clave: RETINOPATÍA DIABÉTICA/terapia; FACTOR A DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR; FOTOCOAGULACIÓN/métodos; INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS/uso terapéutico.

ABSTRACT

Introduction: diabetic retinopathy is a microangiopathic disease, characterized by loss of pericytes and thickening of the basement membrane, secondary to prolonged hyperglycemia and associated with genetic factors. A worldwide prevalence of 40% and an incidence of 90% after 30 years, and 50% at 10 years of suffering from diabetes are estimated. This condition causes 8% blindness cases among diabetic patients, and is its first cause after 65 years of age.

Objective: to present current trends in the diagnosis and treatment of diabetic retinopathy.

Methods: the articles published on this topic in the PubMed, SciELO, Cumed, ClinicalKey, LILACS, EBSCO databases and in the Google Scholar search engine were reviewed. Works published during the last five years, in English and Spanish, were selected.

Development: the pathophysiological alterations of diabetic retinopathy are hematological and biochemical. They include platelet adhesiveness, increased erythrocyte aggregation, lipid abnormalities, fibrinolysis defects, abnormal growth hormone concentrations, vascular endothelial growth factor activation, as well as alterations in serum viscosity. Current treatment is mainly based on glycemic control, panretinal photocoagulation with diffuse pattern or grid yellow-green light *pars plana* vitrectomy, and anti-vascular endothelial growth factor drugs, depending on the stage of the disease.

Conclusions: the application of new trends in the diagnosis and treatment of this disease will allow a better expectation and quality of life for patients.





Keywords: DIABETIC RETINOPATHY/therapy; VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR A; LIGHT COAGULATION/methods; ANGIOGENESIS INHIBITORS/therapeutic use.

Recibido: 12/08/2021

Aprobado: 09/01/2022

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética es una enfermedad microangiopática caracterizada por la pérdida de pericitos y el engrosamiento de la membrana basal, secundaria a hiperglicemia prolongada, y asociada a los factores genéticos involucrados.⁽¹⁾ Su prevalencia mundial es significativa (aproximadamente 40%), y es una de las principales causas de ceguera prevenible. La enfermedad de base, así como el control y estricto seguimiento de su evolución, son los principales elementos a destacar.⁽¹⁾

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud y la Academia Americana de Oftalmología, la retinopatía diabética es más prevalente en enfermos de diabetes mellitus tipo 1. Con una incidencia estimada de 90 % para pacientes que han padecido al menos 30 años la enfermedad de base, y 50 % para aquellos con 10 años de evolución.⁽¹⁾ En el mundo, 8 % de los casos de ceguera son secundarios a diabetes mellitus, y en Cuba más de 50%. Esta cifra es importante si se tiene en cuenta que –además de las opacidades del cristalino y otras alteraciones causadas por enfermedades propias de los medios refringentes– la retinopatía diabética es la primera causa de ceguera después de los 65 años de edad.

Al menos 10 % de los enfermos de retinopatía diabética sufren afectaciones de la visión –como el edema macular– en las últimas etapas de su desarrollo. Esto se debe a los mecanismos fisiopatológicos de fuga capilar, isquemia macular por oclusión capilar, y neovascularización inducida finalmente por la isquemia.⁽²⁾

En el caso del sistema nacional de salud pública cubano, la edad de inicio de la retinopatía diabética es un dato de especial interés. Ello se debe a que es más frecuente en pacientes entre 20 y 60 años, precisamente aquellos que componen la población laboralmente activa. Por tanto, la enfermedad resta a las personas sus mejores años de productividad laboral y afecta la economía del país. De ahí la importancia de evitar sus consecuencias más graves.⁽³⁾





El objetivo de esta investigación bibliográfica es mostrar las nuevas tendencias mundiales en el tratamiento de la retinopatía diabética.

MÉTODOS

Se revisaron los artículos publicados sobre este tema en las bases de datos *PubMed*, *SciELO*, *ClinicalKey*, *LILACS*, *EBSCO* y en el buscador *Google Académico*. Se emplearon los métodos teóricos analítico-sintético, histórico-lógico e inductivo-deductivo.

Los términos para la búsqueda se seleccionaron de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS): retinopatía diabética; fotocoagulación; factor de crecimiento del endotelio vascular. Se seleccionaron trabajos en idiomas inglés y español, publicados durante los últimos cinco años en Estados Unidos, España y Japón, entre otros países; y, por su importancia, algunos anteriores.

DESARROLLO

Patogenia

Conocer la fisiopatología de la enfermedad es de vital trascendencia, ya que las intervenciones y los mecanismos de acción de los nuevos tratamientos se concentran en sus diferentes etapas. Pese a los avances tecnológicos que entraña el uso de métodos diagnósticos moleculares y genómicos, no ha sido posible dilucidar la patogenia exacta de la retinopatía diabética. Las aproximaciones y modelos *in vivo* sugieren que su patogenia se inicia por una alteración microangiopática.

Se ha determinado que la exposición de los tejidos humanos a niveles altos de hiperglicemia ocasiona cambios bioquímicos y fisiológicos, los cuales producen daños o lesiones endoteliales. De manera gradual y persistente comienza la cascada de efectos adversos, consistente en alteraciones específicas de los capilares retinianos, que pierden –de forma selectiva– pericitos y sufren engrosamiento de la membrana basal. Estas alteraciones favorecen la oclusión capilar y la ausencia de perfusión retiniana, seguidas de descompensación de la función de la barrera endotelial (cuya función es evitar la fuga del suero y el edema retiniano).⁽⁴⁾



En un modelo macrovascular –como lo es el cuerpo humano– el mecanismo se inicia con la alteración de la adhesividad plaquetaria, seguida por el aumento de la agregación eritrocitaria, así como la falta de balance en los lípidos y defectos en la cascada de la fibrinólisis. A esto siguen concentraciones anormales de la hormona del crecimiento y la activación del factor de crecimiento del endotelio vascular. Por último, se alteran la viscosidad del suero y la sangre.⁽⁵⁾

De acuerdo a estudios propuestos para poblaciones nativas o endémicas cerradas, se puede investigar la relación hereditaria genética, y correlacionar la producción del daño estructural genético en las posiciones o *loci* para los cuales configuran el antígeno leucocitario humano (DR4 y DR3), los cuales son los principales exponentes a buscar en retinopatía diabética.⁽⁵⁾

Clasificación

Existen diferentes clasificaciones de la retinopatía diabética, según lo que se quiera precisar en cada una de ellas, como la gravedad, que se clasifica en leve, moderada y grave. La clasificación basada en la definición propuesta por el *Royal College of Ophthalmologist* con el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETRDS)*⁽⁶⁾ comprende la retinopatía diabética no proliferativa y la retinopatía diabética proliferativa. La primera se subclasifica en leve, moderada, grave, y muy grave; la segunda en temprana, de riesgo elevado y avanzada (tabla 1).

Tabla 1 - Retinopatía diabética no proliferativa y retinopatía diabética proliferativa. Criterios diagnósticos

Retinopatía diabética no proliferativa	Retinopatía diabética proliferativa
Retina: membrana limitante externa	Capa flexiforme externa
Microaneurisma	Neovascularización
Ausencia de anomalías microvasculares intraretinianas	Anomalías microvasculares intraretinianas en un cuadrante
Hemorragias en flama o algodonosas	Hemorragia vítrea
Exudados duros o blandos	Arrosariamiento de venas en dos cuadrantes
Arrosariamiento en venas	
<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETRS). Año 2012</i>	
	Regla 4:2:1
	Microaneurisma en cuatro cuadrantes
	Arrosariamiento de venas en dos cuadrantes
	Anomalías microvasculares intraretinianas en un cuadrante

Fuente: *Royal College of Ophthalmologist. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETRDS)*.⁽⁶⁾

Aspectos clínicos de la retinopatía diabética

En la retinopatía diabética no proliferativa los cambios se circunscriben a la retina, concretamente a la capa de la membrana limitante interna. Los hallazgos principales son microaneurismas con áreas sin perfusión capilar, infartos de la capa de fibras nerviosas, hemorragias intraretinianas en mancha (flama), edema retiniano, exudados duros y blandos (algodonosos), alteraciones arteriales y arrosamiento de venas. La función visual alterada –secundaria al edema macular por el aumento de permeabilidad de los vasos intraretinianos– provoca daños en el cierre de los capilares intraretinianos, secundarios a isquemia macular. Esto causa el edema macular diabético delimitado focal o difuso.⁽⁷⁾

Con la regla 4:2:1 se pretende precisar, de manera clara y rápida, el diagnóstico de la retinopatía diabética proliferativa. Para ello se deben encontrar en los cuatro cuadrantes hemorragia intraretiniana difusa, arrosamientos venosos en al menos dos cuadrantes, ausencia de anomalías microvasculares intraretinianas en al menos un cuadrante.⁽⁸⁾

A partir del daño producido, se estadifican las lesiones. El cálculo de su avance anual es de 15% para que de retinopatía diabética no proliferativa pase a proliferativa. En esta última etapa hay que tener en cuenta la neovascularización; para su estudio, se clasifica en tres fases: neovasos de pequeño calibre, (como particularidad, su tejido fibroso es mínimo, atraviesan la membrana limitante interna y se extienden más allá de ella); neovasos con aumento de tamaño y extensión respecto a los anteriores (su tejido es altamente fibroso); y neovasos que presentan tejido fibrovascular residual como fase final.⁽⁸⁾

Factores de riesgo

Para identificar el desarrollo de esta enfermedad en el paciente, se deben tener en cuenta los elementos descritos previamente, con sus particularidades propias. El principal es padecer una diabetes mellitus de larga evolución, ya que la larga exposición de los tejidos a hiperglicemia o sistemas de contrarregulación debilitan y dañan la capacidad de respuesta metabólica del organismo.⁽⁸⁾

Se reconoce que 5% de los enfermos de diabetes mellitus tipo 2 padecerán retinopatía diabética, por lo que el control glicémico es una prioridad. Existen otros factores de riesgo, como las enfermedades metabólicas transitorias y el embarazo, durante el cual se debe controlar la curva de tolerancia oral de glucosa, así como evitar las complicaciones ya conocidas de preeclampsia, eclampsia, diabetes gestacional o hipertensión gestacional.⁽⁸⁾

El tejido vascular y sus órganos diana sufren daños a causa de las cifras elevadas de tensión arterial. Por ello, se recomienda el control de la hipertensión sistémica de acuerdo a las guías de práctica clínica

locales e internacionales, con cifras menores de 140 mm Hg para la sistólica, y 80 mm Hg para la diastólica. En Cuba, la presencia de este factor de riesgo es de especial interés en pacientes con retinopatía diabética, por ser una morbilidad concomitante con prevalencia en el país. Otras enfermedades consideradas factores de riesgos mayores son la nefropatía diabética, la hiperlipidemia, el tabaquismo y la anemia, además de los antecedentes de intervenciones quirúrgicas oculares previas.⁽⁹⁾

Diagnóstico

La biomicroscopia de polo posterior, así como el estudio del fondo de ojo con oftalmoscopia directa e indirecta, develan las estructuras y lesiones propias de la enfermedad, como engrosamiento retiniano, presencia de exudados, drusas y edema quístico macular, entre las particularidades propias de cada estructura a analizar. La angiografía con fluoresceína es muy selectiva, de alta sensibilidad y especificidad, por lo cual se pueden observar tanto las lesiones como el tamaño de la isquemia y la gravedad de los daños; esto posibilita realizar una correcta estadificación y seguimiento de los pacientes.⁽⁹⁾

Otros estudios, como la tomografía de coherencia óptica, microperimetria y retinografía, proporcionan una evaluación retiniana para determinar el tratamiento a realizar; sin embargo, estos procedimientos muchas veces no son accesibles para la población, salvo en centros de alta especialización o de referencia.

Tratamiento

En Cuba, el tratamiento de la retinopatía diabética se centra en el control de las enfermedades de base, principalmente diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia, así como en recomendar a los pacientes la suspensión o cese definitivo del tabaquismo.⁽⁹⁾

La fotocoagulación panretiniana de luz verde o amarilla de patrón difuso o en rejilla, se usa según los protocolos y criterios médicos, toda vez que en aquellos pacientes con retinopatía diabética focal se pueden emplear diodos o argón. Como indicación técnica se establece una distancia de 500-3 000 μ de la foveola, con un diámetro de rayo de 50-100 μ y duración de 0,05-0,1 segundo.⁽¹⁰⁾

En el caso del patrón en rejilla se indica limitar su aplicación, en especial solo a las áreas de engrosamiento, a 500 μ de la foveola, con un diámetro de rayo de 50-100 μ y duración de 0,05-0,1 segundos. El tratamiento consta de dos sesiones por cada ojo, con un espacio ideal de dos semanas, y evaluación de seguimiento del resultado a las cuatro y seis semanas del evento inicial.⁽¹⁰⁾

Algunas de las especificaciones dependen de la tecnología empleada en la intervención quirúrgica. En pacientes con retinopatía diabética proliferativa se sugiere usar panfotocoagulación de 400 μ de diámetro retiniano, durante 10-50 milisegundos, con una proporción de disparos de 1-1,5 μ entre sí. El límite permisible depende del estadio de la retinopatía: leve, 2 500-3 500 quemaduras; moderado, 4 000; y grave, hasta 7 000.⁽¹¹⁾

En los pacientes con agudeza visual 20/200 o edema macular, se recomienda aplicar panfotocoagulación al menos a 500 μ del centro de la mácula. Si aparecieran exudados duros, a menos de 500 μ y, finalmente, si el engrosamiento es mayor al esperado, hacerlo selectivamente a un diámetro del disco óptico.⁽¹¹⁾

Los fármacos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular –conocidos también como antiangiogénicos–, de aplicación intravítrea, son de gran utilidad y sus resultados ciertamente son prometedores. No obstante, su costo es elevado para la salud pública, lo cual –aunque el sistema de salud cubano es gratuito–, implica erogar considerables cantidades de las finanzas públicas del país.⁽¹²⁾

Ranibizumab y bevacizumab son dos de los agentes utilizados para evitar hemorragias intravítreas y, por tanto, la vitrectomía. Esta requiere de indicaciones muy precisas para su realización por *pars* plana en pacientes con alguno de estos eventos: hemorragia vítrea densa persistente, desprendimiento de retina por tracción, desprendimiento de retina regmatógeno, edema macular diabético asociado a tracción hialoidea posterior y hemorragia vítrea recurrente a pesar de la aplicación de fotocoagulación.⁽¹²⁾

Los efectos adversos más habituales e importantes de estos tratamientos son: los escotomas paracentrales, aumento del edema, disminución temporal de la visión, neovascularización coroidea, fibrosis subretiniana, expansión de la cicatriz resultante de la fotocoagulación, y quemaduras inadvertidas en foveola.⁽¹²⁾

El seguimiento al paciente en consulta se realiza por un calendario establecido según los hallazgos de retinopatía diabética que presente. En el año 2003, un comité y un panel de expertos de la Academia Americana de Oftalmología los propusieron tal como aparecen en la tabla 2.⁽¹³⁾

Tabla 2 - Calendario basado en los hallazgos de retinopatías y alteraciones retinianas⁽¹³⁾

Calendario basado en hallazgos de retinopatías	
Alteraciones retinianas	Seguimiento propuesto
Sin alteraciones	Un año

Microaneurismas aislados	Un año
Retinopatía diabética no proliferativa leve	Nueve meses
Retinopatía diabética no proliferativa moderada	Seis meses
Retinopatía diabética no proliferativa grave	Dos a cuatro meses
Retinopatía diabética proliferativa	Dos a cuatro meses
Retinopatía diabética proliferativa grave	Dos a cuatro meses
Edema macular (clínicamente significativo)	Dos a cuatro meses

Los indicadores de regresión son de especial interés para el seguimiento correcto de los pacientes en la consulta. Se deben tener en cuenta, principalmente –por ser las más frecuentes–, el achatamiento del extremo de los vasos, la desaparición de la neovascularización, la regresión de anomalías microvasculares intraretinianas y la reabsorción de hemorragias y palidez papilar.⁽¹⁴⁾

El apego estricto al tratamiento de la enfermedad de base (diabetes mellitus), es indispensable para el control de la retinopatía diabética. La piedra angular en la terapéutica de esta afección es la fotocoagulación, realizada según el protocolo médico.⁽¹³⁾ Se ha comprobado, de manera estadísticamente significativa, mejoría en aquellos pacientes tratados con fotocoagulación y agentes de activación del factor de crecimiento endotelial vascular.

Maguire y cols.⁽¹⁵⁾ realizaron un estudio clínico aleatorizado multicéntrico, en una población de 394 ojos durante cinco años; compararon los usos de panfotocoagulación (*gold standard*) y ranibizumab intravítreo 0,5 mg, por separado y combinados. A las 260 semanas de estudio, se encontró que la combinación de ranibizumab y panfotocoagulación fue superior y estadísticamente significativa. Este resultado es punto de partida para nuevos estudios que demuestren los potenciales efectos positivos del tratamiento sobre la retinopatía diabética y su desenlace.⁽¹⁵⁾

Seah y cols.⁽¹⁶⁾ revisaron la literatura acerca de los materiales intravítreos empleados en la actualidad: nanoformulaciones y materiales no biodegradables. Sus resultados marcan directrices para la fabricación y ubicación de estos productos en el mercado. Los implantes no biodegradables en forma de hidrogeles no son tóxicos, permanecen intravítreos, el tiempo entre aplicaciones puede ser extenso (hasta seis meses entre una y otra), y su incompatibilidad es menor (lo cual evita el rechazo). Por ello, constituyen una opción mejor desde el punto de vista de su adaptación al organismo. En el caso de Cuba, la aplicación intravítrea suele hacerse cada dos semanas; con estos nuevos materiales ese tiempo podría ser de seis meses.

El protocolo propuesto por Tsujinaka y cols.,⁽¹⁷⁾ del hospital Johns Hopkins, se encuentra en la fase III de ensayo clínico. Consiste en el uso de una nueva molécula, identificada como sunitinib (inhibidor factor de crecimiento endotelial vascular), con un tiempo de seis meses de exposición a sus efectos. Se emplean grupos controles de murinos y conejos experimentales –a razón de tres animales en cada grupo– para demostrar el efecto de un milígramo de esta micropartícula aplicada intravítrea.

Los avances y resultados preliminares de este estudio son de interés de la comunidad científica internacional; una sola inyección de sunitinib asegura hasta seis meses sin nuevos eventos de neovascularización, ni toxicidad ocular como efecto adverso (algo común y poco satisfactorio en otros casos). Esta molécula –cuyo elemento principal es el polímero tirosina quinasa– se comporta como un sólido dentro del humor vítreo, perfectamente documentado en fotos y estudios de necropsia del polo posterior medidos a los octavo, 43 y 92 días. Debido a esta propiedad físico química, se presumen menos riesgos de que los pacientes presenten baja visión.⁽¹⁷⁾

Los estudios mencionados fueron publicados en algunas de las más importantes revistas del mundo, de alto impacto académico. Sin embargo, su aplicación es difícil en poblaciones latinoamericanas y en Cuba, por lo cual se deben considerar otros tratamientos igualmente.

La relevancia del protocolo de investigación de Suzumura y cols.⁽¹⁸⁾ –también en fase III de desarrollo– se debe a que mediante espectrometría de masas se midió el uso de omega 3 administrado vía oral. De esta forma, fue posible conocer los niveles de protección neuroretiniana. En murinos sometidos a dietas hipercalóricas, resultó estadísticamente significativa la reversión del deterioro causado por el factor neurotrófico de daño al cerebro. Por ello, concluyeron que el omega 3 por vía oral actúa como factor de neuroprotección, al activar vías antiinflamatorias, antiangiogénicas y antioxidantes como las especies reactivas libres de oxígeno. Estos datos y estadísticas son interesantes, porque la retinopatía diabética daña al nervio óptico de forma irreversible.⁽¹⁸⁾

La revisión de Fernández y cols.,⁽¹⁹⁾ sobre el extracto de azafrán (*Crocus sativus L.*) es interesante. Esta planta –muy utilizada como especia en la cocina iraní– pertenece a la familia de las iridáceas, tiene propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antiapoptóticas en la caspasa 3. También actúa sobre la absorción intestinal, la depuración renal y las interleucinas (6, 1 beta y 2), y el factor de necrosis tumoral α .

El azafrán, en dosis máxima de cinco gramos, tiene un perfil de seguridad alto. Sus efectos adversos son náuseas, vómitos, mareos y diarreas. La trascendencia de su utilización en pacientes con retinopatía



diabética radica en que, debido a las propiedades mencionadas, se comportaría como un agente neuroprotector que retrasaría la aparición de lesiones neurodegenerativas.⁽¹⁹⁻²³⁾

CONCLUSIONES

El diagnóstico certero de la enfermedad y la aplicación de los tratamientos actuales de la retinopatía diabética, redundaría en mejores expectativas y calidad de vida para los pacientes. La piedra angular del tratamiento de la retinopatía diabética es, actualmente, la fotocoagulación, empleada según los protocolos de actuación establecidos en cada centro asistencial. La introducción de nuevos medicamentos, del tipo antifactor de crecimiento endotelial vascular como el avastin (bevacizumab), permitiría mejorar el control de la enfermedad. La evidencia científica constatada confirma que el uso de avastin, aunado a fotocoagulación, constituye hasta el momento la mejor opción de tratamiento disponible para la retinopatía diabética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. Diabetologia [Internet]. 2018 [citado 12 Ago 2020];61(1):29-38. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00125-017-4435-8.pdf>
2. Abdel-Maksoud SM, Hassanein SI, Gohar NA, Attia SMM, Gad MZ. Investigation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene expression in hypothalamus of obese rats: modulation by omega-3 fatty acids. Nutr Neurosci [Internet]. Oct 2017 [citado 12 Ago 2020];20(8):443-8. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Mohamed-Gad-33/publication/301820745_Investigation_of_brain_derived_neurotrophic_factor_BDNF_gene_expression_in_hypothalamus_of_obese_rats_Modulation_by_omega_3_fatty_acids/data/5c9102ae299bf14e7e8670b4/Gad-BDNF.pdf
3. Ohba M, Saeki K, Koga T, Okuno T, Kobayashi Y, Yokomizo T. Profiling of bioactive lipids in different dendritic cell subsets using an improved multiplex quantitative LC-MS/MS method. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. Oct 2018 [citado 12 Ago 2020];504(3):562-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29890138/>





4. Hirakata T, Lee HC, Ohba M, Saeki K, Okuno T, Murakami A, et al. Dietary ω -3 fatty acids alter the lipid mediator profile and alleviate allergic conjunctivitis without modulating Th2 immune responses. *FASEB J* [Internet]. Mar 2019 [citado 12 Ago 2020];33(3):3392-403. Disponible en: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1096/fj.201801805R>
5. Dong Y, Pu KJ, Duan WJ, Chen HC, Chen LX, Wang YM. Involvement of Akt/CREB signaling pathways in the protective effect of EPA against interleukin-1 β -induced cytotoxicity and BDNF down-regulation in cultured rat hippocampal neurons. *BMC Neurosci* [Internet]. Sep 2018 [citado 12 Ago 2020];19(1): Disponible en: <https://bmcneurosci.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12868-018-0455-7.pdf>
6. Ghanchi F. The Royal College of Ophthalmologist clinical guidelines for diabetic retinopathy:a summary. *Eye* 2013;27:285-7. [Internet]. Sep 2018 [citado 12 Ago 2020];19(1): Disponible en: <https://doi.org/10.1038/eye.2012.287>.
7. Royle P, Mistry H, Auguste P, Shyangdan D, Freeman K, Lois N, et al. Pan-retinal photocoagulation and other forms of laser treatment and drug therapies for non-proliferative diabetic retinopathy: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* [Internet]. Jul 2015 [citado 12 Ago 2020];19(51):v-xxviii. Disponible en: <https://njl-admin.nihr.ac.uk/document/download/2002737>
8. International Diabetes Federation. Atlas de la diabetes de la FID [Internet]. 9na ed. Bruselas: IDF; 2019 [citado 12 Ago 2020]. Disponible en: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
9. The Lancet. Type 2 diabetes: the urgent need to protect young people. *Lancet* [Internet]. Dic 2018 [citado 12 Ago 2020];392(10162):2325. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2818%2933015-0>
10. Stehouwer CDA. Microvascular dysfunction and hyperglycemia: a vicious cycle with widespread consequences. *Diabetes* [Internet]. Sep 2018 [citado 12 Ago 2020];67(9):1729-41. Disponible en: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/diabetes/67/9/1729.full.pdf>
11. Gross JG, Glassman AR, Liu D, Sun JK, Antoszyk AN, Baker CW, et al. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2018 [citado 12 Ago 2020];136(10):1138-48. Disponible en:





https://jamanetwork.com/journals/opth/articlepdf/2688792/jamaophthalmology_gross_2018_oi_180062.pdf

12. Lau PE, Jenkins KS, Layton CJ. Current evidence for the prevention of endophthalmitis in anti-VEGF intravitreal injections. *J Ophthalmol* [Internet]. 2018 [citado 12 Ago 2020];2018:8567912. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6098904/pdf/JOPH2018-8567912.pdf>

13. Spooner KL, Mhlanga CT, Hong TH, Broadhead GK, Chang AA. The burden of neovascular age-related macular degeneration: a patient's perspective. *Clin Ophthalmol*. [Internet]. 2018 [citado 12 Ago 2020];12:2483-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6287411/pdf/opth-12-2483.pdf>

14. Fong DS, Ferris FL III, Davis MD, Chew EY. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Feb 1999 [citado 12 Ago 2020];127(2):137-41. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002939498003092?via%3Dihub>

15. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* [Internet]. Feb 2014 [citado 12 Ago 2020];2(2):106-16. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X13701451/pdf?md5=a57fe87741199a6ccf0975f4d4fa2743&pid=1-s2.0-S2214109X13701451-main.pdf>

16. Maguire MG, Liu D, Glassman AR, Jampol LM, Johnson CA, Baker CW, et al. Visual field changes over 5 years in patients treated with panretinal photocoagulation or ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2020 [citado 12 Ago 2020];138(3):285-93. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/opth/articlepdf/2759805/jamaophthalmology_maguire_2020_oi_190098.pdf

17. Seah I, Zhao X, Lin Q, Liu Z, Su SZZ, Yuen YS, et al. Use of biomaterials for sustained delivery of anti-VEGF to treat retinal diseases. *Eye (Lond)* [Internet]. 2020 [citado 12 Ago 2020];34(8):1341-56. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7376230/pdf/41433_2020_Article_770.pdf





18. Tsujinaka H, Fu J, Shen J, Yu Y, Hafiz Z, Kays J, et al. Sustained treatment of retinal vascular diseases with self-aggregating sunitinib microparticles. *Nat. Commun* [Internet]. 2020 [citado 12 Ago 2020];11(1):694-707. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-14340-x.pdf>
19. Suzumura A, Kaneko H, Funahasi Y, Takayama K, Nayaga M, Ito S, et al. Omega-3 fatty acid and its metabolite 18-HEPE ameliorate retinal neuronal cell dysfunction by enhancing Müller BDNF in diabetic retinopathy. *Diabetes* [Internet]. Abr 2020 [citado 12 Ago 2020];69(4):724-35. Disponible en: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/diabetes/69/4/724.full.pdf>
20. Fernández-Albarral JA, De Hoz R, Ramírez AI, López-Cuenca I, Salobar-García E, Pinazo-Durán MD, et al. Beneficial effects of saffron (*Crocus sativus* L.) in ocular pathologies, particularly neurodegenerative retinal diseases. *Neural Regen Res* [Internet]. Ago 2020 [citado 12 Ago 2020];15(8):1408-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7059587/pdf/NRR-15-1408.pdf>
21. Ikeda HO, Muraoka Y, Hata M, Sumi E, Ikeda T, Nakagawa T, et al. Safety and effectiveness of a novel neuroprotectant, KUS121, in patients with non-arteritic central retinal artery occlusion: an open-label, non-randomized, first-in-humans, phase 1/2 trial. *PLoS One* [Internet]. 2020 [citado 12 Ago 2020];15(2):e229068. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7018138/pdf/pone.0229068.pdf>
22. Preguiça I, Alves A, Nunes S, Gomes P, Fernandes R, Viana SD, et al. Diet-induced rodent models of diabetic peripheral neuropathy, retinopathy and nephropathy. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citado 12 Ago 2020];12(1):[aprox 18 p.]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/1/250/pdf>
23. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* [Internet]. Oct 2006 [citado 12 Ago 2020];113(10):1695-1705.e6. Disponible en: <https://www.academia.edu/download/48197136/j.ophta.2006.05.06420160820-30877-tte97r.pdf>
24. Eguía-Martínez F, Río-Torres M, Capote-Cabrera A, Ríos-Caso R, Hernández-Silva JR, Gómez-Cabrera CG, et al. Manual de diagnóstico y tratamiento en oftalmología [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009 [citado 12 Ago 2020]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/manual_diag_tmo Oftalmologia/manual_diag_tmo oftal completo.pdf





Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Carmen Castillo-Vázquez: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, recursos y redacción del borrador original.

Lázara Molinet-Vega: curación da datos, investigación, análisis formal, recursos, redacción, revisión y edición.

Arturo Iván Pérez-Pacheco: curación da datos, investigación, análisis formal, recursos y redacción, revisión y edición.

Financiación

Hospital General Docente “Enrique Cabrera”.

