

Retinopatía diabética proliferativa en pacientes jóvenes: a propósito de un caso

Proliferative diabetic retinopathy in young patients: a case report

R. Benítez Suárez, H. Peñate Santana, M. Combarro Túñez, A. Santana Lorenzo, R. Ogando González, V. Alonso Pons, N. Cáceres Herrera, A. Alemán Pérez, D. Rodríguez Cruz

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Correspondencia:

Rebeca Benítez Suárez

E-mail: rebecabntzsuares@gmail.com

Resumen

Introducción: La retinopatía diabética (RD) afecta a la red microvascular de la retina, siendo la complicación más frecuente de la diabetes *mellitus*, cuya evolución depende del tiempo y del control metabólico. La prevalencia es del 20-25% en diabéticos adultos y del 50-65% en jóvenes. Se considera una de las principales causas de ceguera y discapacidad visual en personas en edad productiva.

Caso clínico: Mujer de 26 años con DM1 remitida desde endocrinología por pérdida de agudeza visual en ojo derecho donde, tras retinografía, se observan neovasos y hemorragias preretinianas.

Conclusiones: Se han realizado muchos avances en el abordaje y tratamiento de la RD y sus complicaciones. No obstante, el diagnóstico precoz es importante y el manejo multidisciplinar es clave para conseguir buenos resultados.

Palabras clave: Retinopatía. Diabética. Proliferativa. Vitrectomía.

Resum

Introducció: La retinopatía diabètica (RD) afecta a la xarxa microvascular de la retina, sent la complicació més freqüent de la diabetis *mellitus*, l'evolució de la qual depèn del temps i del control metabòlic. La prevalença és del 20-25% en diabètics adults i del 50-65% en joves. Es considera una de les principals causes de ceguesa i discapacitat visual en persones en edat productiva.

Cas clínic: Dona de 26 anys amb DM1 remesa des d'endocrinologia per pèrdua d'agudeza visual en ull dret on, després de retinografia, s'observen neovasos i hemorràgies preretinianes.

Conclusions: S'han realitzat molts avanços en l'abordatge i tractament de la RD i les seves complicacions. No obstant això, el diagnòstic precoç és important i el maneig multidisciplinari és clau per aconseguir bons resultats.

Paraules clau: Retinopatía. Diabètica. Proliferativa. Vitrectomia.

Abstract

Introduction: Diabetic retinopathy (DR) affects the microvascular network of the retina, and is the most frequent complication of diabetes mellitus, whose progress is dependent on time and metabolic control. The prevalence is 20-25% in adult diabetics and 50-65% in young ones. It is considered one of the main causes of blindness and visual impairment in people of productive age.

Clinical case: A 26-year-old woman with DM1 was referred from endocrinology due to loss of visual acuity in the right eye where, after retinography, neovessels and preretinal hemorrhages are observed.

Conclusions: There have been many advances in the approach and treatment of DR and its complications. Despite this, it is very important to make an early diagnosis and multidisciplinary management is key to achieving good results.

Key words: Sickle cell disease. Angiography. Wide field. Retinopathy. Neovascularization.

Introducción

La diabetes *mellitus* (DM), englobada dentro del espectro de enfermedades metabólicas, afecta a diferentes órganos y sistemas a lo largo su evolución, siendo la afectación visual una de sus principales manifestaciones¹. Se estima que la incidencia global de la enfermedad aumentará a 592 millones para 2030², por lo que se prevé que las complicaciones resultantes aumenten en paralelo.

La retinopatía diabética (RD) es una microangiopatía que afecta a los vasos sanguíneos de la retina. Es la complicación más frecuente de la diabetes tipo I y tipo II^{2,3}, y su progresión depende del tiempo y del control metabólico. La incidencia tiende a aumentar al 50% durante los 10 primeros años tras el debut y al 90% después de los 25 años³. La prevalencia de RD es del 20-25% en diabéticos adultos y del 50-65% en jóvenes, y su evolución a los 15 años es: 26% retinopatía leve no proliferativa, 10% moderada a severa y 11% proliferativa⁴. Es reconocida como una de las principales causas de ceguera (hasta un 5%) y discapacidad visual en personas de 20 a 64 años^{4,5}, siendo el edema macular diabético (EMD) la causa más frecuente de la misma y la RD proliferativa (RDP) la responsable de las pérdidas más severas⁶.

Debido a la importancia de esta patología, tanto por su incidencia y su prevalencia, así como por sus graves complicaciones, presentamos el siguiente caso que describimos a continuación. Nuestro objetivo fue revisar la RDP y su manejo, especialmente en pacientes más jóvenes donde el seguimiento puede ser más

difícil y, a la vez clave, ya que el control de la enfermedad reduce el riesgo de estas complicaciones.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente mujer de 26 años, diabética tipo 1 (DM1) desde los dos años y sin antecedentes oftalmológicos de interés, remitida por el Servicio de Endocrinología (END) por pérdida de agudeza visual en el ojo derecho (OD) manifestada como visión borrosa acompañada de hilos oscuros, además de haberse apreciado en las retinografías de cribaje neovasos y hemorragias prerretinianas. En el momento del diagnóstico, la paciente presentaba mal control metabólico objetivada con una hemoglobina glicosilada de 11% y no presentaba otras afectaciones microvasculares en otros órganos. A la exploración, la mejor agudeza visual corregida (MAVC) en la escala de Snellen fue de 0,6 en el OD y de 0,7 en el ojo izquierdo (OI). La biomicroscopia de segmento anterior (BSA) demostró rubeosis en borde temporal de OD y resultó normal en OI. La presión intraocular (PIO) era de 12 mmHg en ambos ojos (AO).

En el fondo de ojo (FO) del OD (Figura 1A) se observaba una hemorragia en barca prerretiniana; neovasos activos en papila, en área nasal y en zona temporal superior. En el OI (Figura 1B) se observaban hemorragias numulares aisladas y exudación dura en arcada temporal superior sin otros hallazgos significativos.



Figura 1. Retinografía. **(A)** OD: Hemorragias en barca (subhialoideas) en polo posterior y arcada temporal inferior. Penachos neovasculares peripapilares (RDP). **(B)** OI: Exudación dura sobre arcada temporal superior. Hemorragias numulares discretas en polo posterior y zona temporal media (RDNP moderada).

La tomografía de coherencia óptica (OCT) macular mostró adelgazamiento de capas internas a nivel temporal en OD (Figura 2A) y fue normal en OI (Figura 2B).

Ante dichos hallazgos, se diagnosticó de RDP en OD y retinopatía diabética no proliferativa moderada (RDNP moderada) en OI.

La retinografía se realizó previa al tratamiento con ranibizumab y panfotocoagulación (PFC) (Figura 3), como se muestra en las imágenes.

Como tratamiento se administró ranibizumab intravítreo en OD en dosis de 3 cargas con periodicidad mensual, además de realizarse PFC urgente, siendo completada en 4 meses dado que se produjo una pérdida en el seguimiento de la paciente durante la cual sufrió un pequeño resangrado vítreo y por lo que se solicitó una angiografía con fluoresceína (AGF).

La AGF realizada 3 meses más tarde demostró hemorragias preretinitianas en polo posterior, isquemia en zona inferior e inferonasal de OD, con cicatrices de PFC incompleta (Figura 4A). El OI no presentó neovasos ni áreas de isquemia (Figura 4B).

A los 6 meses, la MAVC era de 0,6 en OD y 1 en OI, sin rubeosis manifiesta apreciándose en el FO del OD la hemorragia en barca

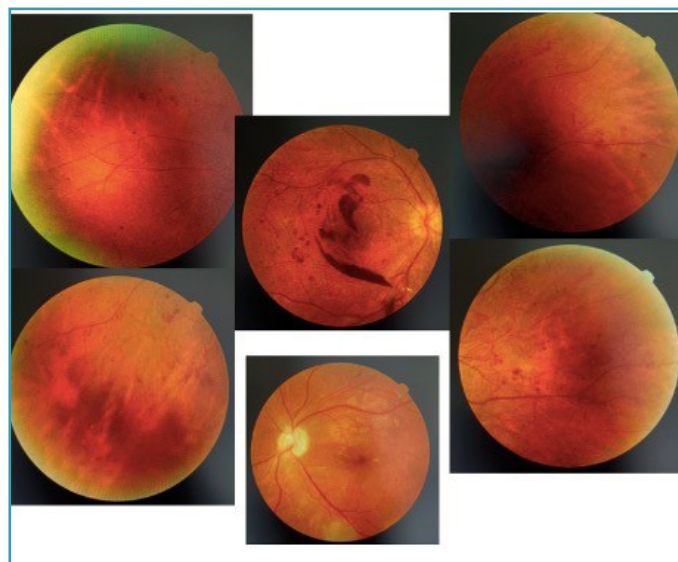


Figura 3. Retinografía previa al tratamiento. La retinografía del OI no presentaba neovasos mientras que en el OD se objetivaron AMIR (anomalías microvasculares intrarretinianas) y neovascularización en los 4 cuadrantes.

sobre arcada temporal inferior, PFC completa y en OI RD moderada sin exudación. Ante dichos hallazgos, en el OI se decidió actitud expectante, permaneciendo la exploración estable durante el seguimiento.

Tras 5 meses de evolución, la paciente sufrió una nueva pérdida en el seguimiento reconsultando por empeoramiento clínico manifestado como visión borrosa, percepción de puntos negros, escotoma centelleante y sensación de cortina en OD tras ataque de tos. La MAVC bajó a cuentadados a medio metro en OD. En la BSA se observó cámara estrecha sin otras alteraciones. La PIO fue de 16/17 mm Hg y hemovítreo grado 2 en FO del OD. Ante dichos nuevos hallazgos, se decidió tratamiento con 3 dosis mensuales de ranibizumab en OD. Tras 2 meses de la última terapia intravítreo, la paciente mejoró su MAVC en OD a 0,7 y en FO se apreció fibrosis vítreo en arcada superior e inferior sin restos de hemovítreo, por lo que se decidió completar huecos de PFC. Al mes, tras reevaluar a la paciente se observó una tracción en arcada vascular inferior que desembocó en un desprendimiento de retina traccional (DRT) en OD, el cual se trató mediante vitrectomía pars plana (VPP).

Al año, la paciente fue reintervenida para liberar las tracciones de membranas fibrovasculares y completar la PFC. La cirugía consistió en realizar bajo anestesia general VPP por 3 vías de calibre 25G, tinción con *membrane blue dual* con posterior disección y

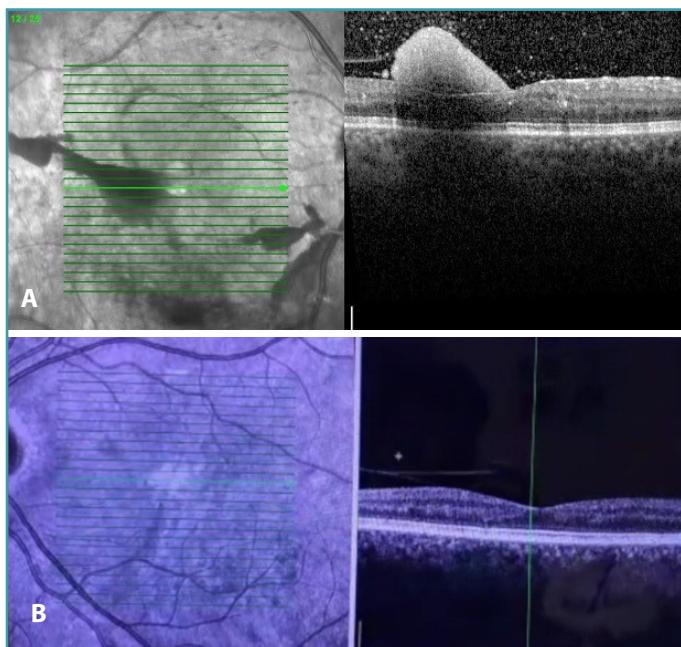


Figura 2. OCT. (A) La OCT del OD mostraba adelgazamiento de las capas internas de la retina a nivel temporal sin edema macular. Además, se aprecia la hemorragia retrohialoidea cercana a la fóvea. (B) La OCT del OI no mostraba alteraciones.

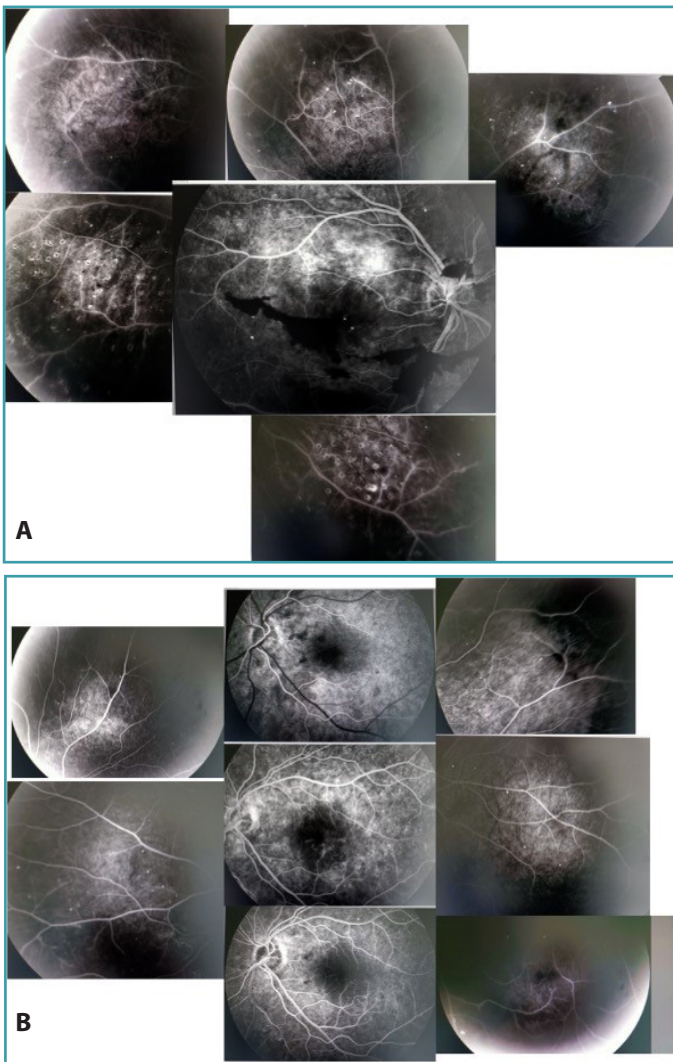


Figura 4. AGF. Se observó desflecamiento vascular e isquemias parcheadas en OD. **(A)** La AGF del OD demostró: Parches de isquemia severa en todos los cuadrantes; Desflecamiento vascular asociado; Cicatrices de PFC incompleta; Efecto pantalla de la hemorragia subhialoidea en polo posterior y zona temporonasal inferior; Ausencia de neovascularización activa. **(B)** La AGF del OI no presentaba neovasos apreciables y la isquemia era limitada en los diferentes tiempos.

delaminación de membranas, sin retirar la membrana limitante interna (MLI) y completar la PFC; se comprobó las puertas de entrada y se administró inyección subconjuntival de tobramicina y dexametasona.

Tras dicho procedimiento, al mes se constató una MAVC de 0,4 OD y 1 OI, PIO de 30 y 14 mmHg respectivamente, no se observaba rubeosis en la BSA y en el FO del OD no se objetivó hemovítreo

encontrándose la retina a plano y tratándose dicha hipertensión ocular mediante brimonidina + brinzolamida + timolol cada 12 horas.

En la visita sucesiva (a los 2 meses de la intervención), la PIO fue de 13 y 14 mmHg respectivamente con tratamiento hipotensor tópico, sin rubeosis manifiesta, encontrándose el FO del OD sin hallazgos patológicos y la PFC completa. Durante los sucesivos controles la paciente no acudió a consulta, siendo la última visita a los 6 meses de la intervención. A la exploración se apreció: MAVC de 0,6 OD y 1 en OI, PIO de 15 y 14 mmHg respectivamente sin tratamiento hipotensor, en la BSA no se observaba rubeosis, FO OD continuaba estable y similar a la última vista al igual que el OI continuaba siendo estable sin signos de RDP; por lo que se decidió control en 6 meses.

Actualmente la paciente se encuentra en seguimiento tras el postoperatorio inmediato.

Discusión

La RD se caracteriza por la presencia de microaneurismas, exudados duros, hemorragias numulares, hemorragias en llama, exudados algodonosos, arrosamiento venoso, anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA), neovasos, fibrosis, desprendimiento de retina total (DRT), entre otros^{4,7}. Cuando los neovasos y fibrosis atraviesan la hialoides posterior se le denomina RDP⁸. En el momento del diagnóstico, nuestra paciente presentaba algunas de estas lesiones descritas como neovasos en zona papilar, nasal y temporal superior, hemorragias preretiniticas en barca en el fondo de ojo en OD, mientras que en el OI presentaba exudación dura en arcada temporal superior y hemorragias numulares aisladas.

Todo lo descrito es consecuencia de varios procesos fisiopatológicos interrelacionados, que se pueden resumir en: oclusión microvascular, alteraciones de la permeabilidad microvascular y hemorragias. El cierre capilar implica isquemia retiniana con la consecuente neovascularización y shunts arteriovenosos. A su vez, el propio proceso de RD provoca la pérdida de pericitos, alterando la permeabilidad vascular y produciendo exudación y edemas^{3,7,9}. Además, en condiciones de isquemia persistente, se estimula el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que lleva a la neoformación de vasos y consecuentemente de la RDP¹⁰. En estos procesos, también se explican algunas manifestaciones y complicaciones de dicha patología. Las hemorragias vítreas, glau-

coma neovascular, así como DRT debidos a la neovascularización y edema macular por exudación^{3,7}.

En la mayoría de los casos, esta patología no desarrolla síntomas hasta que la enfermedad está avanzada, momento en el cual los tratamientos disponibles son ineficaces¹¹. El EMD y la neovascularización retiniana son dos causas principales de disminución de la agudeza visual. El sangrado de los neovasos en la cavidad vítrea puede provocar hemovítreo que, a menudo, se asocia con fibrosis que causa DRT al adherirse al vítreo o superficie retiniana; si dichos neovasos crecen en el ángulo camerular pueden alterar la salida del humor acuoso ocasionando glaucoma neovascular⁸. En nuestro caso, en el momento del diagnóstico, los síntomas fueron pérdida de agudeza visual con visión borrosa acompañada de "hilos oscuros" en OD y sin sintomatología ocular en OI. Durante la evolución del cuadro, tras la pérdida de seguimiento, la paciente reconsultó manifestando visión borrosa, percepción de puntos negros, escotoma centelleante y sensación de cortina en OD.

El diagnóstico y seguimiento se realizan fundamentalmente mediante la exploración del FO, pudiendo realizarse simultáneamente otras exploraciones complementarias. La retinografía nos permite visualizar las lesiones típicas de RD que se han descrito⁷. El diagnóstico de nuestra paciente se realizó mediante la exploración del FO y la visualización de los hallazgos típicos ya comentados junto con la retinografía (Figura 1), que también es útil en el seguimiento, ya que permite comparar las lesiones iniciales y conocer su evolución, si siguen teniendo características similares o surgen nuevos hallazgos.

La AGF permite confirmar el diagnóstico (especialmente en RDNP severa) y sigue siendo el *gold standard* para la evaluación de la circulación retiniana, el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la coroides. Indicada para detectar anomalías en la red capilar superficial, tales como la extensión de la isquemia retiniana, infartos capilares perifoveales con ruptura del anillo vascular perifoveal, aneurismas, edema, formación de neovasos (no detectados en retinografía) y oclusiones vasculares, así como valorar la presencia de estos hallazgos en el ojo contralateral^{7,12}. La AGF de nuestra paciente mostró hemorragias preretinianas en polo posterior sin neovascularización activa, isquemia en zona inferior e inferonasal con cicatrices de PFC incompleta en OD y sin hallazgos significativos en OI (Figura 4).

La angiografía por OCT (OCT-A) es una prueba de imagen cada vez más utilizada para comprobar el estado de la vascularización macular en los pacientes diabéticos, ya que nos permite estudiar por separado los diversos plexos vasculares de la retina, lo que no es posible mediante la AGF debido a la superposición de los plexos por el contraste. La conjunción de la OCT-A estructural y la OCT-A de flujo nos puede hablar de neovascularización sin necesidad de realizar una prueba invasiva al paciente. Algunos de los hallazgos que podemos encontrar son la disminución de la densidad vascular en el plexo superficial y profundo, áreas de no perfusión retiniana, dilatación y tortuosidad capilar, pérdida de la circularidad de la zona avascular foveal (ZAF) con irregularidad y agrandamiento de la misma, entre otros¹². En el caso de nuestra paciente no disponíamos con esta tecnología, por lo que no tenemos información al respecto.

La OCT se realiza para descartar EMD, que es particularmente útil en RD moderada, y también es muy útil para evaluar la interfase vítreo-retiniana y asegurar la indemnidad de las capas de la retina, tanto internas (dril) como externas. Para el diagnóstico de algunas complicaciones como hemovítreo puede ser necesario realizar una ecografía ocular (cuando no sea posible visualizar el FO mediante oftalmoscopia)¹². En nuestro caso, la OCT de la paciente (Figura 2) no presentaba EMD, pero se objetivó adelgazamiento de las capas internas de la retina a nivel temporal en OD y no encontrándose en el OI hallazgos de interés. No fue necesario realizar ecografía ocular porque se pudo valorar el FO durante la exploración.

En base a la literatura oftalmológica, la RD puede clasificarse de la siguiente forma según la *Global Diabetic Retinopathy Project Group* (GDRPC)^{12,13}:

Sin RD aparente: sin alteraciones diabéticas en fondo de ojo. Ausencia de microaneurismas (μA).

- RD no proliferativa (RDNP) leve: solo μA.
- RDNP moderada: μA asociados a menos de 20 hemorragias (H) intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes (C), exudados duros (ED), "exudados" algodinosos (EA), arrosamiento venoso en 1 solo C.
- RDNP severa: μA junto a uno de los siguientes hallazgos:
 - Hemorragias intrarretinianas severas (>20) en cada uno de los 4 C.
 - Arrosamiento venoso en ≥2 C.

- Anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) en ≥ 1 C.
- Y no signos de retinopatía diabética proliferante.
- RDP: neovasos (NV) y/o Hemorragia prerretiniana o Hemovítreo.

En base a lo descrito, nuestra paciente fue clasificada como RDP en OD y RDNP moderada en OI.

El mejor tratamiento para esta patología es la prevención⁴, así como el control de otros factores de riesgo cardiovascular como la lipidemia y la presión arterial¹².

La RDP se puede manejar terapéuticamente de diferentes maneras:

El tratamiento para la neovascularización es la panretinofotocoagulación (PFC), aplicando láser en la periferia media y extrema de la retina, respetando la zona macular y los vasos principales^{8,12,14}.

Por otro lado, Gross *et al.*, demostraron recientemente que ranibizumab debe considerarse como tratamiento al igual que la PFC (en conjunto o no) en RDP¹⁵. En nuestro caso, se administraron inyecciones anti-VEGF como coadyuvantes a la PFC para mejor control de la neovascularización. En pacientes jóvenes, la sola administración de anti-VEGF para control de la misma, avalada científicamente por el protocolo S de la *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (DRCR.net)^{12,15}, nos resulta peligrosa debido a que se ha observado la revascularización de las áreas de isquemia con mayor agresividad si no se acompaña de una PFC completa. En nuestra área de salud, dada la alta incidencia de diabéticos y la alta pérdida de seguimiento creemos que la conjunción de ambas técnicas de tratamiento es absolutamente adecuada y evita complicaciones graves, especialmente en pacientes jóvenes.

El tratamiento quirúrgico mediante VPP tiene sus indicaciones en la patología mencionada, como puede ser en la RDP avanzada cuando hay hemorragia vítrea que no desaparece o DRT. Otras indicaciones pueden ser afectaciones como: la hemorragia premacular densa, fibrosis premacular, edema macular por tracción hialoidea o bien la vítreoretinopatía proliferativa que pueden ocasionar agujeros retinianos y terminar en desprendimiento regmatógeno de retina. La cirugía puede complementarse con otras técnicas: fotocoagulación transvítrea (endofotocoagulación) cuando hay neovascularización residual y retina isquémica^{8,12,14}, y en caso de proliferación fibrovascular severa hacer vitrectomía con pelado de membranas con posterior endofotocoagulación⁴.

Stewart *et al.*, demostraron que inyecciones de anti-VEGF previas a la cirugía ayudarían a prevenir el sangrado postoperatorio¹⁶. En nuestro caso, la paciente requirió diferentes tratamientos, tanto al diagnóstico como por complicaciones posteriores, entre las que destacamos: ranibizumab intravítreo en OD en dosis de 3 cargas con periodicidad mensual y PFC urgente desde el día del diagnóstico completándose a los 4 meses por pérdida de seguimiento. Tras sufrir hemovítreo de repetición en OD después de unos meses del diagnóstico, se decidió volver a tratar con ranibizumab en 3 dosis mensuales y completar los huecos de PFC. Durante el seguimiento de la paciente sufrió DRT en OD, que se trató mediante cirugía (VPP), así como una segunda intervención para retirar las membranas fibrovasculares, completándose con PFC intraoperatoria. Pensamos que nuestra paciente evolucionó hacia el DRT por pequeños hemovítreos que aparecieron durante la PFC que generaron cuerdas vítreas y, en su evolución, se retrajeron y terminaron provocando el DRT. A veces, incluso la PFC completa es incapaz de controlar la tracción en estos pacientes. Otra razón es que la PFC no llegase a extrema periferia y esto contribuyese al desprendimiento, aunque dado el carácter central del mismo, esto nos resulta poco probable.

Es interesante conocer que la VPP puede darnos complicaciones como defectos en el epitelio corneal, edema estromal, roturas retinianas, hipertensión ocular y desprendimiento de retina, entre otros. Hemos de saber que, si dichas complicaciones no son tratadas de la manera adecuada, pueden desarrollar ceguera⁸. Al control mensual postoperatorio, nuestra paciente presentó PIO de 30 mmHg en OD, por lo que se decidió pautar colirios hipotensores (brimonidina + brinzolamida + timolol) cada 12 horas que resolvieron el cuadro. No presentó otras complicaciones.

Las revisiones son una parte fundamental del manejo de dicha patología y deben adaptarse en función de las necesidades de los pacientes⁴. Es importante identificar el riesgo de padecer pérdida visual debido a la diabetes antes de que el daño sea irreversible¹².

Conclusión

La vigilancia multidisciplinar de estos pacientes es muy importante. Los pacientes diabéticos sufren pérdidas de seguimiento a causa de las múltiples consultas que tienen por la pluripatología que deriva de la diabetes *mellitus*, lo que ensombrece su pronóstico visual.

La combinación de PFC e intravítreas resulta muy útil en el control de la RDP, aunque en los pacientes jóvenes la conformación del vítreo y la fibrosis inflamatoria posthemovítrea pueden desencadenar cuadros de DRT más fácilmente.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, Linton KL. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 1992 Jan;99(1):58-62.
2. Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, Gardiner TA, Lyons TJ, Hammes HP, Simó R, Lois N. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2016; 51:156-86.
3. Calderón G, Juárez O, Hernández G, Punzo S, De La Cruz Z. Oxidative stress and diabetic retinopathy: development and treatment. *Eye*. 2017;31(8):1122-30.
4. Aliseda D, Berástegui L. Retinopatía diabética. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2008 [citado 2023 Ene 26]; 31(Suppl 3): 23-34. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113766272008000600003&lng=es
5. Marshall S, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *British Med Journal*. 2006; 333(7566):475-80.
6. Zachary T, Bloomgarden M. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2008; 31:1080-3.
7. León-Huertas DM, Rodríguez-Moreno JS, Vélez-Muskus VJ, Narváez-Rumié OM, Trujillo-Güiza ML. Hallazgos clínicos en dos pacientes con retinopatía diabética mediante angiografía fluoresceínica, retinografía y campimetría. *Cienc Tecnol Salud Vis Ocul*. 2020; 18(2):47-54.
8. Dubón Peniche María del Carmen, Mendoza Larios Laura Alejandra. Retinopatía diabética. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* [revista en la Internet]. 2012 Feb [citado 2023 Ene 26];55(1):52-57. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002617422012000100010&lng=es
9. Shin ES, Sorenson CM, Shebani N. Diabetes and retinal vascular dysfunction. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9:362-73.
10. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Factor de crecimiento del endotelio vascular en el líquido ocular de pacientes con retinopatía diabética y otros trastornos de la retina. *N Engl J Med*. 1994;331(22): 1480-7.
11. Fraser CE, D'Amico DJ. Classification and clinical features of diabetic retinopathy. *Uptodate*. 2013. p. Topic 1783 Version 7.0.
12. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. "Guías de Práctica Clínica de la SERV". Disponible en www.serv.es
13. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003; 110:1677-82.
14. El Rami H, Barham R, Sun JK, Silva PS. Evidence-Based Treatment of Diabetic Retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(1):67-74.
15. Gross JG, Glassman AR, Liu D, Sun JK, Antoszyk AN, Baker CW, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Five-Year Outcomes of Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018 Oct 1;136(10):1138-48.
16. Stewart MW, Browning DJ, Landers MB. Current management of diabetic tractional retinal detachments. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Dec;66(12):1751-62.