ARTÍCULO ESPECIAL

Panel de expertos sobre la atención inicial de la retinopatía diabética

Juan Camilo Sánchez-Thorin^{1*}, Luis Guillermo Chica², Andrés Leonardo González³, María Cristina Bohórquez⁴, Fernando Lizcano⁵, Hugo Hernán Ocampo⁶, Lina Pradilla⁷ y Dannia Robles⁸

¹Fundación Santa Fe de Bogotá, Asociación Colombiana de Diabetes; ²Fundación Santa Fe de Bogotá, Centro de Excelencia para el Manejo de la Diabetes – CEMDI; ³Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud – IECAS, Bogotá, Colombia; ⁴Departamento de Retina y Vítreo, Clínica Barraquer, Barcelona, España; ⁵Universidad de La Sabana, Cundimarca, Colombia; ⁶Clínica de Oftalmología de Cali, Cali, Colombia; ⁷Departamento de Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander, Santander, España, ⁸Virrey Solís IPS, Bogotá, Colombia

RESUMEN

Introducción: Debido a la alta prevalencia de la diabetes mellitus (DM), la retinopatía diabética se ha convertido en una de las causas más importantes de pérdida visual prevenible. **Objetivos:** Identificar las acciones requeridas para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía diabética en el primer y segundo nivel de complejidad del sistema de salud colombiano. **Métodos:** Se formularon cinco preguntas. Se realizó una búsqueda no sistemática en las bases de datos Medline, Embase y Cochrane Library. Se seleccionó la bibliografía susceptible de responder a las preguntas con énfasis en estudios secundarios (p. ej., metaanálisis y revisiones sistemáticas). La información se discutió en un panel multidisciplinario de expertos provenientes de las principales ciu-

ABSTRACT

Background: Given the high prevalence of diabetes mellitus (DM), diabetic retinopathy has become one of the most important causes of preventable visual loss. **Objectives:** To determine critical aspects for prevention, diagnosis, and treatment of patients with of diabetic retinopathy in the Colombian context. **Methods:** Based on a set of five clinical questions prioritized by an expert group, a non-systematic literature search in Medline, Embase and Cochrane Library databases was performed. Susceptible literature to answer the questions were selected with emphasis on secondary studies (eg, meta-analysis and systematic reviews). The information was discussed in a multidisciplinary panel of experts from the main cities of Colombia. **Results:** Patients with type 1 and 2 DM should

Correspondencia:

*Juan Camilo Sánchez-Thorin
E-mail: jcsanchezthorin@gmail.com

Fecha de recepción: 17-03-2016
Fecha de aceptación: 29-01-2018
Doi:10.24875/ALAD.18000235

dades de Colombia. **Resultados:** Los pacientes con DM de tipo 1 (DM1) y 2 (DM2) deben ser valorados por oftalmología a los cinco años del diagnóstico y en el momento del diagnóstico, respectivamente, con controles anuales. Se debe controlar la presión arterial en los pacientes con DM e hipertensión. Se sugiere no iniciar rutinariamente el uso de medicamentos que actúen sobre el sistema renina-angiotensina en pacientes con DM normotensos. Los pacientes con edema macular diabético son candidatos a terapia antiangiogénica. El ejercicio físico no está contraindicado, excepto el aeróbico vigoroso y el de resistencia en el escenario de la retinopatía proliferativa o no proliferativa severa. **Conclusiones:** Se presentan varios lineamientos de atención de la retinopatía diabética en Colombia. El paciente con retinopatía diabética presenta características clínicas particulares que deben ser manejadas de forma integral e interdisciplinaria.

Palabras clave: Retinopatía diabética. Diabetes mellitus. Colombia.

be assessed by ophthalmology at 5 years of diagnosis and at the time of diagnosis, respectively, with annual controls. Blood pressure goals must be achieved in patients with DM and hypertension. It is suggested not to initiate renin-angiotensin inhibitors in normotensive diabetic patients. Patients with diabetic macular edema are candidates for anti-angiogenic therapy. Physical exercise is not contraindicated, except vigorous aerobic and resistance exercises in the scenario of severe proliferative or nonproliferative retinopathy. **Conclusions:** Several recommendations for diabetic retinopathy attention are presented. The patient with diabetic gastroparesis presents particular clinical features that should be handled in a comprehensive and interdisciplinary way. (Rev ALAD. 2018;8:175-83)

Corresponding author: Juan Camilo Sánchez-Thorin, jcsanchezthorin@gmail.com

Key words: Diabetic retinopathy. Diabetes mellitus. Colombia.

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética es el compromiso de la retina causado por la hiperglicemia crónica, la cual genera cambios vasculares que se traducen en lesión e isquemia¹. En Latinoamérica hay 26 millones de personas con DM, y se espera que su prevalencia aumente en las próximas décadas. La retinopatía diabética se ha descrito más frecuentemente en la población mestiza, predominante en nuestra región. Debido a la naturaleza silente de la enfermedad, un 21% de los pacientes con DM2 en Colombia tiene retinopatía en el momento del diagnóstico².

Estudios locales muestran que la complicación se da entre el 9 y 31.8% de los pacientes con DM^{3,4}. Si bien es una causa poco frecuente de ceguera en nuestro medio⁵, el aumento de la prevalencia de la DM y su carácter prevenible hacen que se convierta en una de las más importantes⁶.

La atención de la retinopatía diabética está orientada por guías internacionales⁷, aunque también existen esfuerzos regionales^{2,8}. En Colombia aún no hay guías oficiales para el manejo de esta complicación de la DM, y la versión preliminar de la guía de práctica clínica nacional para el manejo de la DM no incluye recomendaciones al respecto.

El objetivo de este trabajo es identificar las acciones requeridas para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la retinopatía diabética en el primer y segundo nivel de complejidad del sistema de salud colombiano.

MÉTODOS

Se organizó un panel de expertos. En una reunión inicial con expertos clínicos y metodológicos se plantearon las siguientes preguntas clínicas:

- ¿Con qué periodicidad debe ser visto un paciente con DM por el oftalmólogo?
- ¿Cuál es el rol del control de la presión arterial sobre la retinopatía diabética?
- ¿Deben los pacientes con DM recibir un inhibidor del sistema renina-angiotensina para reducir el deterioro visual causado por la retinopatía diabética?
- ¿Cuál es el mejor antifactor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) intraocular para el tratamiento de la retinopatía y el edema macular diabético?
- ¿Está contraindicado el ejercicio físico en la retinopatía diabética?

La información para responder a estas preguntas procedía de una revisión no sistemática de la literatura médica. Se buscaron artículos en las bases de datos Medline, Embase y Cochrane Library, así como en las guías de práctica clínica indicadas por los expertos en las páginas web de las sociedades científicas que las desarrollan. Se seleccionaron las fuentes de evidencia que dieran respuesta a las preguntas, priorizando los artículos en el siguiente

orden: guías basadas en la evidencia, revisiones sistemáticas de la literatura médica, ensayos clínicos aleatorizados en fase III y estudios observacionales. Los expertos clínicos eligieron los artículos finales a partir de la búsqueda y selección inicial realizada por un epidemiólogo, y agregaron fuentes de información adicionales según su criterio profesional. Las preguntas y los documentos finales fueron enviados a los invitados al panel con dos semanas de antelación.

Se conformó un panel de expertos en las áreas de oftalmología, retinología, endocrinología, medicina familiar y epidemiología clínica provenientes de las principales ciudades de Colombia. Tras una introducción general y declaración de conflictos de interés, se discutieron las preguntas a partir de la información recibida, la experiencia clínica y el sistema de salud colombiano hasta lograr un acuerdo. A partir de la discusión se generaron lineamientos de atención para la atención inicial de la retinopatía diabética y el edema macular diabético en los primeros niveles de atención de Colombia. La sesión fue grabada en video y también fue insumo para la elaboración de este documento.

RESULTADOS

Los lineamientos generados por el panel se resumen en la tabla 1. A continuación, se muestran los detalles de cada uno, así como la discusión realizada para cada pregunta/tema.

Frecuencia de la evaluación por oftalmología en un paciente con diabetes mellitus

Para responder a este tema el panel de expertos se basó en las guías de la Academia Americana de

TABLA 1. Lineamientos generados por el panel de expertos

Lineamiento	Nivel de atención
Valoración por oftalmología de un paciente con DM	
En pacientes con DM2 se debe hacer una valoración por oftalmología en el momento del diagnóstico	Segundo nivel de atención
En pacientes con DM1 se debe hacer una valoración por oftalmología a los 5 años del diagnóstico	Segundo nivel de atención
Todo paciente con DM1 y DM2 requiere un control anual por oftalmología	Segundo nivel de atención
Las mujeres con DM y gestantes deben ser vistas por oftalmología desde la concepción o una vez se confirme el embarazo, con controles trimestrales	Segundo nivel de atención
Los profesionales en optometría deben indagar sobre las comorbilidades de sus pacientes, examinar el fondo de ojo en todos los pacientes con DM y remitir a oftalmología en caso de encontrar alteraciones en la retina o detectar una disminución de la agudeza visual ante valores elevados de hemoglobina glucosilada	Primer nivel de atención
Tras cada valoración y control, el oftalmólogo debe responder la interconsulta o contrarreferencia de una forma clara y detallada, que incluya la conducta a seguir y evite el uso de siglas	Segundo nivel de atención
Se sugiere enseñar al paciente con DM a realizarse un autoexamen básico de la agudeza visual, con el fin de priorizar la remisión de aquéllos con nuevos síntomas	Primer y segundo nivel de atención
Control de la presión arterial para la prevención de retinopatía	
Se debe realizar control de la presión arterial en pacientes con DM e hipertensión debido a sus beneficios sistémicos. Se deben cumplir las metas de presión arterial basadas en las guías recientes según el impacto esperado en la función renal (máximo 140/90 mmHg)	Primer y segundo nivel de atención
Se sugiere no iniciar de forma rutinaria manejo con medicamentos que actúen sobre el sistema renina-angiotensina (IECA o ARA-2) en pacientes con DM normotensos, salvo que exista una indicación de protección renal (p. ej., albuminuria persistente)	Primer nivel de atención
Tratamiento intraocular	
Todo paciente con edema macular diabético es candidato a recibir un agente anti-VEGF intraocular para recuperar su agudeza visual. La elección del medicamento anti-VEGF, o de alguna otra de las terapias existentes, debe realizarla un oftalmólogo experto en retina a partir de la oportunidad, el costo y la aprobación de ellas por entes regulatorios locales	Segundo nivel de atención
Ejercicio en pacientes con retinopatía diabética	
Todo paciente con DM debe realizar actividad física al alcance de su estado funcional y dentro de sus preferencias, dado los beneficios demostrados sobre el estado de salud en general y el control glucémico	Primer nivel de atención
La actividad física debe ser idealmente formulada de forma personalizada por un médico general entrenado especialista en medicina deportiva, evaluando su adherencia con la misma seriedad de la farmacoterapia	Primer y segundo nivel de atención
Se sugiere que todo paciente con DM adulto mayor y sedentario que desee realizar ejercicio sea evaluado por un especialista con el fin de evitar lesiones, complicaciones de la DM y aumento del riesgo cardiovascular	Segundo nivel de atención
Los pacientes con DM y retinopatía diabética proliferativa y no proliferativa severa deben evitar ejercicios aeróbicos vigorosos o de resistencia por el riesgo de hemorragia vítrea o de desprendimiento de retina	Primer y segundo nivel de atención

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-2: antagonista del receptor de angiotensina de tipo 2.

Oftalmología⁷, las cuales recomiendan realizar una valoración oftalmológica inicial en el momento del diagnóstico en pacientes con DM2 y a los cinco años del diagnóstico en los DM1, junto con un control anual en ambos grupos. Una revisión sistemática de

estudios observacionales no encontró información concluyente sobre la posibilidad de cambiar la frecuencia del seguimiento a cada dos años⁹. Al tener en cuenta la realidad del sistema de salud colombiano, caracterizado por barreras de acceso a la

atención, falta de oportunidad y pérdidas al seguimiento clínico, el panel concluyó que la medida conservadora de hacer control oftalmológico anual es la más adecuada.

Debido a la naturaleza silente de la DM2, un paciente con esta enfermedad debe tener una valoración por oftalmología en el momento del diagnóstico. La frecuencia del seguimiento puede modificarse a criterio del especialista a partir del control metabólico, la adherencia del paciente y la oportunidad de la interconsulta.

No obstante, las mismas barreras del sistema dificultan el cumplimiento de este lineamiento. La oportunidad de acceso a oftalmología es baja, con un tiempo de espera aproximado de seis meses (o más si se requiere valoración por un experto en retina). Una forma de optimizar la remisión es priorizar a los pacientes con hallazgos anormales, pero el médico de atención primaria usualmente no posee las instalaciones ni la capacitación adecuada para llevar a cabo un fondo de ojo. Entre las alternativas para superar esta dificultad se encuentran adecuar la planta física de las instituciones, reforzar la educación a nivel de pregrado, incorporar tecnologías en la consulta diaria, como el uso de cámaras no midriáticas e incluso aplicaciones para dispositivos móviles, así como educar a los pacientes sobre la autoevaluación de su agudeza visual con el fin de consultar en caso de nuevos síntomas. Ante una alteración visual los pacientes pueden consultar inicialmente con un optómetra, por lo que este último debe informarse del contexto del paciente y su condición de base, y así remitir a oftalmología a los pacientes con DM que tengan alteraciones en el examen de retina. Tanto médicos como oftalmólogos deben procurar una remisión que no dependa del sistema o la capacidad de gestión del paciente para ser llevada a cabo.

El especialista en oftalmología debe en todos los casos emitir una contrarreferencia clara y detallada en la cual se evite el uso de siglas y se discuta la conducta a seguir. El abordaje recomendado en un paciente con DM es realizar un fondo de ojo completo con dilatación y exámenes complementarios de acuerdo a los hallazgos.

El panel también concluyó que se necesita una educación a los pacientes, optómetras, auditores y demás actores del sistema de salud para mejorar la oportunidad en la atención y reducir la fragmentación de la misma.

Efecto del control de la presión arterial y el rol de los inhibidores del sistema renina-angiotensina en la retinopatía diabética

Para responder a estos temas se discutieron los resultados de dos revisiones sistemáticas recientes^{10,11}. El metaanálisis de Do, et al.¹⁰ mostró que el control de la presión arterial en pacientes con DM redujo en un 20% la incidencia de retinopatía a los 4-5 años, en comparación con no control o control menos estricto (riesgo relativo [RR]: 0.8; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.71-0.92), pero no se tradujo en una disminución estadísticamente significativa en la progresión de una retinopatía existente pese a observarse una tendencia favorable clínicamente relevante (RR: 0.88; IC 95%: 0.73-1.05). El efecto en la incidencia se evidenció tanto en los pacientes normotensos como en los hipertensos, así como en los pacientes con DM1 y DM2. El control estricto de la presión arterial también mostró un aumento significativo de episodios de hipotensión (RR: 2.08; IC 95%: 1.68-2.57) y una reducción en la mortalidad general en los pacientes hipertensos (RR: 0.51; IC 95%: 0.29-0.89)¹⁰.

La revisión de Wang, et al.¹¹, la cual evaluó el efecto del bloqueo del sistema renina angiotensina, encontró diferencias estadísticamente significativas tanto en la incidencia (RR: 0.73; IC 95%: 0.63-0.85) como en la progresión de retinopatía (RR: 0.87; IC 95%: 0.80-0.95). Adicionalmente se evidenció una mayor frecuencia de regresión de retinopatía (RR: 1.39; IC 95%: 1.19-1.61). El análisis por subgrupos mostró que los beneficios observados se presentaban únicamente en los estudios hechos en pacientes normotensos¹¹. Este hallazgo puede deberse a la baja cantidad de estudios en pacientes hipertensos o a factores fisiopatológicos externos al eje renina-angiotensina que impiden la aparición de un beneficio en pacientes hipertensos.

Si bien la evidencia no fue concluyente para todos los desenlaces oculares en los diferentes estudios, el panel consideró que el control óptimo de la presión arterial es crucial para el tratamiento del paciente con DM e hipertensión, en especial por el beneficio conocido en desenlaces renales y cardiovasculares. Por otro lado, la decisión de iniciar un bloqueador del eje renina-angiotensina en un paciente con DM normotenso debe ser tomada de manera individualizada en conjunto con especialistas, en la que se debe considerar tanto el efecto pleiotrópico protector como las consecuencias negativas de la hipotensión. Por todo lo anterior, el panel concluyó que se requieren más estudios en muestras más grandes para modificar las recomendaciones existentes sobre el control de la presión arterial.

Tratamiento intraocular para edema macular diabético

El edema macular diabético es el engrosamiento de la retina con edema que afecta a la mácula, secundario a la fuga capilar. Es la principal causa de pérdida de la agudeza visual en retinopatía no

proliferativa y puede ocurrir en cualquier momento de la evolución de la misma. El diagnóstico se sospecha en la evaluación de la retina y se confirma con tomografía de coherencia óptica¹². Antes el tratamiento de elección era la fotocoagulación con láser, pero luego se demostró que los anti-VEGF son superiores para la recuperación de la agudeza visual y no muestran un incremento en los efectos adversos¹³. Los principales medicamentos usados y estudiados para esta indicación han sido aflibercept, ranibizumab y bevacizumab; este último, de menor costo, no tiene a día de hoy aprobación por entes regulatorios como la *Food and Drug Administration* (FDA) o el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Si bien la eficacia de los medicamentos ha sido demostrada en diferentes ensayos clínicos al compararlos con la fotocoagulación^{14,15}, hasta principios de 2015 no se habían publicado experimentos que enfrentaran las intervenciones entre sí, y el metaanálisis en red de Régnier, et al. era lo más cercano a dicha comparación. La revisión incluyó ensayos que evaluaron aflibercept o ranibizumab contra láser o placebo, e hizo posteriormente una comparación indirecta entre los mismos¹⁶. Los autores concluyeron que la opción más favorable, con una probabilidad del 73%, es el ranibizumab a una dosis de 0.5 mg *pro re nata*, aunque la diferencia sobre aflibercept fue numérica, mas no estadísticamente significativa (*odds ratio*: 1.59; intervalo creíble del 95%: 0.61-5.37). En contraste, el ensayo clínico de la red de investigación clínica en retinopatía diabética comparó directamente aflibercept, ranibizumab y bevacizumab, encontrando resultados diferentes: el efecto sobre los desenlaces evaluados fue más pronunciado en el subgrupo con visión 20/50 o peor. En este último estrato se encontró una ventaja a favor de aflibercept sobre los otros dos medicamentos para el desenlace de agudeza visual, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ranibizumab y bevacizumab. Para ambos subgrupos el

cambio en el grosor macular fue superior en aflibercept, seguido por ranibizumab y finalmente por bevacizumab, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos primeros¹⁷.

Con la información previamente descrita, se discutió en el panel la pregunta sobre el medicamento de elección entre los mismos. Se expuso que la diferencia entre los resultados de las comparaciones directa e indirecta entre aflibercept y ranibizumab puede explicarse por la dosis de este último usada en el ensayo clínico (0.3 mg al parecer *pro re nata*), la cual es inferior a la recomendada por los expertos, la usada en los ensayos previos (0.5 mg *pro re nata*) y la aprobada por la FDA para retinopatía diabética (0.3 mg mensual). A partir de los cuestionamientos metodológicos hechos al ensayo clínico, el panel concluyó que los resultados del mismo deben tomarse con precaución. Por otro lado, muchas de las diferencias detectadas no fueron relevantes desde el punto de vista clínico, pese a tener soporte teórico. Por farmacocinética el ranibizumab es el medicamento que menos cruza la barrera hemato-retinal, aunque el impacto de esto en la frecuencia de efectos adversos no es evidente en los estudios. Se requieren más estudios para esclarecer la seguridad de estos medicamentos. Se discutió, además, la implicación económica: de recibir aprobación por los entes reguladores, el bevacizumab, al ser menos efectivo, pero mucho menos costoso, puede ser una alternativa viable en países con un bajo umbral de disposición a pagar por un resultado en salud. Dado el alto impacto de la ceguera sobre la calidad de vida y la productividad de un adulto, se cree que todos los antiangiogénicos son aceptables para el sistema de salud en términos de costo-beneficio.

A partir de la discusión se concluyó que todo paciente con edema macular diabético sintomático es candidato a recibir un agente anti-VEGF intraocular

para recuperar su agudeza visual. La elección del medicamento anti-VEGF o de alguna otra de las terapias existentes debe ser realizada por un médico oftalmólogo especialista en retina basándose en la oportunidad, el costo y la aprobación de estos por entes regulatorios locales.

Ejercicio en el paciente con retinopatía diabética

La contraindicación del ejercicio en pacientes con retinopatía diabética proviene de la opinión de expertos, aunque no hay estudios que respalden dicha recomendación. La búsqueda de literatura médica no encontró nueva información para tomar una decisión al respecto, pero sí se hallaron nuevas guías y consensos de expertos que modifican la contraindicación absoluta.

La posición oficial del Colegio Americano de Medicina Deportiva y la Asociación Americana de Diabetes al respecto es que los pacientes con DM se benefician del ejercicio físico, y que el ejercicio aeróbico vigoroso o de resistencia pueden estar contraindicados por el riesgo de hemorragia vítrea o de desprendimiento de retina en enfermedad proliferativa o no proliferativa severa¹⁸⁻²⁰.

La dosis ideal de actividad física para un paciente con DM es de 150 min semanales de ejercicio aeróbico, de intensidad moderada (40-60% de la capacidad aeróbica máxima) o mayor, distribuidos en 3-5 sesiones semanales, combinado con 2-3 sesiones semanales de ejercicio de resistencia de intensidad moderada (50% de una repetición máxima) o vigorosa (75-80% de una repetición máxima) que incluyan 5-10 ejercicios de 10-15 repeticiones¹⁸. Dada la contraindicación descrita previamente, se sugiere que el ejercicio de resistencia involucre únicamente pesos ligeros y una baja frecuencia de

contracciones. Se sugiere también que cada sesión de ejercicio tenga sendos periodos de 5-10 min de calentamiento, enfriamiento y estiramiento, y que se use la escala subjetiva de Borg en lugar de la frecuencia cardíaca como indicador de esfuerzo¹⁹. Dada su complejidad cardiovascular, las guías también recomiendan que todo paciente adulto mayor con DM y sedentario que desee realizar ejercicio sea valorado por un especialista con el fin de evitar lesiones, progresión o aparición de complicaciones y aumento del riesgo cardiovascular¹⁸.

CONCLUSIONES

El presente documento contiene lineamientos de atención específicos para pacientes con retinopatía diabética o alto riesgo de la misma, los cuales se basan en la mejor evidencia existente. Para algunos aspectos se identificó la necesidad de evidencia adicional, ya que los estudios revisados son de carácter observacional o presentan resultados inconsistentes, por lo que se crea una oportunidad para generar información sobre el tema en Latinoamérica. Si bien se reunió un grupo interdisciplinario representativo de líderes de opinión nacional, muchas de las recomendaciones aquí generadas pierden fuerza al provenir de la opinión de expertos. Debido a la metodología usada en su desarrollo, este documento no puede considerarse una guía de práctica clínica, sino un complemento a las mismas generado en el contexto del sistema de salud colombiano.

Las complicaciones de la DM no se dan de forma aislada, por lo que los lineamientos aquí presentados deben aplicarse siempre en el contexto individual del paciente teniendo en cuenta otras comorbilidades y priorizando el criterio clínico. Se sugiere al lector consultar los artículos generados a partir de consenso de expertos sobre las demás

complicaciones de la DM, así como el material educativo derivado del ejercicio académico.

FINANCIACIÓN

El panel de expertos fue organizado y financiado por el laboratorio Novo Nordisk como parte de su programa «Academia de Diabetes».

CONFLICTOS DE INTERÉS

Juan Camilo Sánchez fue investigador clínico para Merck hasta 2012 y actualmente es consultor y conferencista para Novartis. Luis Guillermo Chica es conferencista de MSD, Novo Nordisk y Medtrónica. Andrés Leonardo González fue ponente para Novartis en un único evento en 2015. Hugo Ocampo es consultor y conferencista de Novartis, Bayer y Alcon. Lina Pradilla es conferencista para Sanofi-Aventis, Eli-Lilly y Novo Nordisk. Los demás autores no declararon conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCulloch DK. Diabetic retinopathy: Pathogenesis. En: Post TW, editor. UpToDate [Internet]. Waltham, MA; 2014. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/diabetic-retinopathy-pathogenesis>
2. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en evidencia. Aschner P, editor. Revista de la ALAD. 2013;1:1-142.
3. Alayón AN, Altamar-López D, Banquez-Buelvas C, Barrios-López K. Complicaciones crónicas, hipertensión y obesidad en pacientes diabéticos en Cartagena, Colombia. Rev Salud Publica (Bogotá). 2009; 11(6):857-64.
4. Villegas Perrasse A, Abad SB, Faciolince S, Hernández N, Maya C, Parra L, et al. El control de la diabetes mellitus y sus complicaciones en Medellín, Colombia, 2001-2003. Rev Panam Salud Publica. 2006; 20(6):393-402.
5. Ramírez VG. Prevalencia de ceguera en el Departamento de Santander - Colombia. MedUNAB. 2009;12(2):66-73.
6. Frank RN. Diabetic Retinopathy. N Engl J Med. 2004;350(1):48-58.
7. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. [Internet]. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2014. Disponible en: www.aao.org/ppp

8. Barría-von Bischoffshausen F, Martínez-Castro F. Guía práctica clínica de retinopatía diabética para Latinoamérica. Arlington: TX Asoc Panam Oftalmol; 2011. p. 27.
9. Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, Todkill D, Tsertsvadze A, Connock M, et al. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):105-14.
10. Do DV, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;1:CD006127.
11. Wang B, Wang F, Zhang Y, Zhao SH, Zhao WJ, Yan SL, et al. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):263-74.
12. Fraser CE, D'Amico DJ. Diabetic retinopathy: Classification and clinical features. En: Post T, editor. UpToDate [Internet]. Waltham, MA; 2014. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/diabetic-retinopathy-classification-and-clinical-features>
13. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;10(10):CD007419.
14. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1045-53.
15. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-54.
16. Rénier S, Malcolm W, Allen F, Wright J, Bezlyak V. Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e102309.
17. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-203.
18. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: Joint position statement. *Diabetes Care*. 2010;33(12):e147-67.
19. Pedersen B, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports*. 2006;16 Suppl 1:3-63.
20. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. *Diabetes Care*. 2015;38 (Suppl 1):S25.