

Inflamación en retinopatía diabética y edema macular

Yoloxochilth Ávila-Alcaraz,* Virgilio Lima-Gómez**

RESUMEN

En la diabetes mellitus existe elevación de elementos inflamatorios con respecto a los pacientes no diabéticos. Algunos de éstos también se encuentran elevados en las estructuras oculares y participan activamente en la patogénesis de la retinopatía diabética y del edema macular. La terapia antiinflamatoria tópica está siendo objeto de diversos estudios, cuya finalidad es mejorar la función visual en los pacientes con retinopatía que amenaza la visión.

Palabras clave. Retinopatía diabética, edema macular, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Inflammatory elements in patients with diabetes mellitus have higher levels than in non-diabetic patients. Some of these elements are present in ocular structures, where they participate actively in the pathogenesis of diabetic retinopathy and macular edema. Topical anti-inflammatory therapy is currently under evaluation as an adjunct therapy, for improving visual function in patients with vision threatening diabetic retinopathy.

Key words. Diabetic retinopathy, macular edema, diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un estado proinflamatorio crónico en el que la cantidad intravascular de elementos inflamatorios aumenta con respecto a los pacientes no diabéticos. Existen diversas vías que relacionan la hiperglucemia con complicaciones intravasculares, que incluyen la formación de productos avanzados de la glicación, estrés oxidativo y activación de proteína quinasa.¹ Estos cambios son la base de la retinopatía diabética y de las dos retinopatías que amenazan la visión: la retinopatía diabética proliferativa y el edema macular diabético.

Retinopatía diabética

La membrana basal engrosada y la hipertrofia de la matriz extravascular son características comunes de las complicaciones microvasculares de la diabetes y son consecuencia de los productos finales de la glicación avanzada

(AGES), los cuales, a su vez, son resultado de la reacción entre proteínas con un grupo amino libre y carbohidratos, es decir, la glicooxidación. Estos productos se forman y se acumulan en los tejidos de manera fisiológica durante el envejecimiento,²⁻⁴ pero están implicados también en el engrosamiento de la membrana basal, ya que reducen la susceptibilidad de las proteínas de la matriz a la degradación proteolítica, y dan con ello cambios estructurales que alteran la permeabilidad selectiva de la membrana basal.⁵ Además, en la hiperglucemia el aumento en la oxidación de sustratos (azúcares, grasas insaturadas, glicoproteínas) produce estrés oxidativo que estimula la producción y liberación de citosinas, amplificando así el daño al tejido:⁶ la activación de la proteína quinasa aumenta la expresión de las proteínas de la matriz tales como colágeno y fibronectina, e incrementa la expresión de mediadores vasoactivos como la endotelina.⁷

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEFG), una proteína que aumenta la permeabilidad vascular, se encuentra elevado en la retinopatía diabética, así como la hormona de crecimiento, que se ha asociado con la progresión de la misma. El factor beta transformador de crecimiento (TGF- β) es producido por los pericitos y puede in-

* Oftalmóloga, Hospital General de Acapulco.
** Retinólogo, Hospital Juárez de México.



hibir la proliferación endotelial; al perderse pericitos la disminución en la producción del inhibidor conduce a la retinopatía y favorece su progresión. Otro inhibidor de la neovascularización es el factor de crecimiento derivado del epitelio pigmentario retiniano, que también disminuye su liberación por daño en dicha barrera.⁸ Se han encontrado niveles séricos elevados de interleucina 1 β , factor de necrosis tumoral- α e interleucina (IL) 6 y 8, y se han asociado con cifras altas de hemoglobina glicada.⁹ Las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), las de adhesión vascular (VCAM-1) y las selectinas se unen a los leucocitos en la superficie de la célula endotelial, lo que conduce a la leucostasis característica de la inflamación; estas moléculas son estimuladas por el estrés oxidativo y la dislipidemia. La proteína de quimiotaxis de monocitos (MCO) y la proteína C-reactiva son biomarcadores extensamente estudiados de las complicaciones microvasculares de la diabetes.

Todas estas moléculas también han sido encontrados en humor acuoso y vítreo: las quemosinas y células moleculares de adhesión se encuentran elevadas en sujetos con retinopatía diabética: TNF α , IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, VEGF.¹⁰ Se ha encontrado también al genotipo EE del gen K469E, de ICAM-1, como factor de riesgo para retinopatía diabética proliferativa en diabetes tipo 2.¹¹

Los cambios presentes en la retinopatía no proliferativa, aunque sin mucha significancia clínica, indican debilidad de la pared vascular y cambios en la presión (microaneurismas); y en los estados avanzados se ha encontrado ciclooxigenasa (COX2) en las células endoteliales. En las retinas de ratas diabéticas se ha identificado la producción de prostaglandinas (PGE2), y la inhibición de COX2 disminuyó los niveles de VEGF en la retina.¹² Los leucotrienos que participan en el reclutamiento leucocítico y la permeabilidad vascular (LTB4, C4, D4 E4) se encuentran elevados en pacientes diabéticos.

La inflamación es un importante mecanismo molecular en la retinopatía diabética que comienza tempranamente y cuyos componentes son observados tanto en la retinopatía proliferativa como en el edema macular, cuyo desenlace es la pérdida visual a corto plazo. Las células retinianas pueden producir moléculas inflamatorias si son estimuladas, pero las células progenitoras en la médula ósea son capaces de producir las y liberarlas a la retina contribuyendo así a la muerte de las células endoteliales y a la inflamación crónica en la retinopatía diabética.¹³ C5b-9, un producto terminal de la vía del complemento se ha observado en los vasos retinianos de humanos diabéticos, y Ce, factor I, protrombina, alfa 1 antitripsina, antitrombina 3 y factor XIII se encontraron elevados en pacientes con retinopatía diabética proliferativa.¹⁴

Los diversos tipos celulares de la retina presentan cambios específicos: la exposición durante dos a 12 días a niveles elevados de glucosa aumenta la expresión y concentración de IL-1B, VEGF, TNF α , TGF β , e ICAM-1 en los pericitos de la retina, y estos cambios inflamatorios persisten incluso después de la restauración de los niveles de glucosa.^{14,15} Las células de Müller producen VEGF en ratones diabéticos y si se inhibe el VEGF disminuye la expresión retiniana de TNF α e ICAM-1. También, como respuesta a la hiperglucemia, las células de Müller producen óxido nítrico, citocinas y prostaglandinas.¹⁶ Las células de microglía liberan sustancias proinflamatorias y neurotóxicas al ser activadas, según estudios en animales.¹⁷

La unión neurovascular también presenta alteraciones en la retinopatía diabética. Esta unidad está constituida por la relación física y bioquímica que existe entre las neuronas, la glía, la vasculatura especializada retiniana y el sistema nervioso central, y su función es mantener un ambiente adecuado para la señalización y transmisión sináptica que lleve a cabo la visión. Esta estrecha relación permite la formación de la barrera hematorretiniana, la cual regula el flujo de metabolitos al parénquima neural. La retina interna o neurorretina tiene una cama de capilares en su capa de células ganglionares y su capa nuclear interna, además, la unión neuro-vascular incluye los astrocitos y las células amácrinas, todas ellas en proximidad con los segmentos microvasculares que proveen nutrientes y oxígeno, y su finalidad es mantener un ambiente iónico adecuado para la señalización y transmisión neural. En la retina externa se encuentran los fotorreceptores y los extremos de las células de Müller, y juntos regulan la generación de impulsos electroquímicos en respuesta a la fotoestimulación. Los nutrientes y el oxígeno difunden hacia la retina externa a partir de los vasos coroideos atravesando las células del epitelio pigmentario de la retina.¹⁸ La retinopatía diabética produce reducción de la actividad eléctrica y alteración en las fibras nerviosas retinianas con la consecuente disfunción vascular. La retinopatía diabética es también una neuropatía sensorial periférica.^{19,20}

EDEMA MACULAR

Todos los factores implicados en la retinopatía diabética lo están también en la patogénesis del edema macular que es causado por daño a la barrera hematorretiniana interna, constituida por las uniones entre las células endoteliales de los vasos retinianos que se encuentran entre las capas nuclear interna y plexiforme externa de la retina. Las principales proteínas encontradas en estas uniones endoteliales son Occludina, Claudina-5 y Cadherina, las cuales impiden que las moléculas solubles en agua las atraviesen y penetren a

las capas retinianas.²¹ Estas células endoteliales están rodeadas por pericitos que ejercen la función contráctil que debería ejercer la capa media, con la cual no cuentan los capilares retinianos.²² La barrera hematorretiniana externa también se ve afectada. Está constituida por el epitelio pigmentario retiniano (EPR) que es una monocapa de células pigmentadas entre la neurorretina y la coroides. Las uniones estrechas entre estas células mantienen un estricto control de fluidos y solutos que impide la entrada de moléculas tóxicas y componentes plasmáticos a la retina.²³

En la RD la hiperglucemia crónica, la acumulación de radicales libres de O₂, y de productos finales avanzados de la glicación, induce la muerte de los pericitos y con ello saculación del capilar.²⁴

Los microaneurismas así formados en los capilares de la capa nuclear interna permiten el paso de los componentes plasmáticos hacia el espacio intersticial de la retina, con engrosamiento de ésta y separación de los fotorreceptores, lo que produce duplicación del ángulo visual. Por otro lado, este paso de elementos plasmáticos y líquido hacia el tejido retiniano no puede ser eliminado por la bomba del epitelio pigmentario que únicamente retira 1-2 mL en 24 h, es decir, 0.02 µL considerando los 0.78 mm² del área foveal.²²

El desenlace del edema macular es la pérdida visual moderada, es decir, de tres líneas de visión.²⁵

El control metabólico tiene un valor esencial para la retinopatía diabética; sin embargo, en el edema macular no es suficiente. El tratamiento médico del edema macular debe enfocarse en dos aspectos diferentes: el mecánico, es decir, se deben cerrar los sitios de fuga en el microaneurisma (lo cual se logra con fotocoagulación), y el químico, porque es necesario disminuir la cantidad de moléculas inflamatorias que han pasado desde el espacio intravascular al intersticial y que están alterando el funcionamiento de todas las células de la retina. Para ello se han propuesto diversos tratamientos, siempre combinados con fotocoagulación.

El VEGF es producido por células endoteliales, pericitos, células ganglionares, células de Müller y células de microglía. Su producción es estimulada por hipoxia, hiperglucemia y por las citosinas como las interleucinas y la proteína cinasa. Induce angiogénesis, vasculogénesis, inflamación, quimiotaxis y aumento de la permeabilidad vascular con disrupción de la barrera hematorretiniana y el subsiguiente edema macular. El uso de anti-VEGF (vebicumab, ranibizumab) en muchos pacientes es de primera elección; sin embargo, su aplicación por inyección intravítrea que implica el riesgo de endoftalmitis y su alto costo lo han limitado.²⁶

En el edema macular aumenta la expresión de moléculas de adhesión intercelular en la retina que inducen quimiotaxis y leucostasis en los vasos retinianos, lo cual con-

tribuye a la hipoperfusión y muerte celular. Los corticosteroides intravítreos como la triamcinolona y los implantes intravítreos de dexametasona también han sido usados; sin embargo, el riesgo de aumento en la presión intraocular que se observa en 30% de los pacientes y la formación de catarata, reducen su campo de acción.²⁷

Las enzimas COX 1, COX 2 y COX 3 actúan sobre el ácido araquidónico para producir prostaglandinas (PGE₂, PGD₂, PGF₂ ALFA, PGI₂ y tromboxano A₂), que causan aumento en la permeabilidad vascular, con ruptura de la barrera hematorretiniana interna, migración de leucocitos y formación de edema. COX1 se expresa en el endotelio vascular y COX 2 en el epitelio pigmentario retiniano.²⁸ Los antiinflamatorios no esteroideos inhiben la expresión de las enzimas COX, y con ello, la producción de prostaglandinas. Son derivados de los ácidos indol-acético, aryl-acético, aryl propiónico, enólico, propiónico, y de salicilatos y fenamatos.²⁹

En oftalmología se han utilizado tanto para prevenir como para tratar el edema macular cistoide, que ocurre por inflamación posterior a la cirugía de catarata, ya que restablecen rápida y efectivamente la barrera hematoacuosa; 30 en la degeneración macular relacionada con la edad, que produce ceguera en pacientes mayores de 60 años, por pérdida de fotorreceptores, neovascularización coroidea y cicatrices maculares, se ha comprobado que los antiinflamatorios no esteroideos tienen un efecto protector al inhibir COX2, que aumenta la expresión de factor de crecimiento vascular endotelial y con ello la angiogénesis, tanto por vía tópica como intravítrea en modelos animales.^{31,32} En el edema macular diabético estudios sugieren que nepafenaco 0.1% podría tener efectos benéficos al disminuir significativamente el engrosamiento foveal.³³ En estudios más recientes se han investigado diferentes variables en el edema macular: sensibilidad retiniana, grosor foveal, volumen macular y agudeza visual, encontrando disminución del grosor y el volumen macular, así como mejoría visual con ketorolaco administrado después de fotocoagulación.³⁴

CONCLUSIÓN

El papel de la inflamación en las complicaciones de la diabetes mellitus ha sido ampliamente estudiado, pero en el caso de la retinopatía y el edema macular diabético, la relación entre filtración, inflamación y neuropatía, así como la dificultad para las mediciones directas en humanos, amerita la realización de estudios clínicos enfocados en la mejoría de la función visual. Los antiinflamatorios no esteroideos tópicos podrían usarse solos o como terapia adjunta, pues su costo es bajo, su aplicación es fácil y el impacto en la vida productiva del paciente sería alto.



REFERENCIAS

1. Wautier JL, Guillausseau PJ. Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab* 2001; 27: 535-2.
2. Sell DR, Monnier VM. Structure elucidation of a senescence cross-link from extracellular matrix. *J Biol Chem* 1989; 264: 21597-602.
3. Schleicher ED, Wagner E, Nerlich AG. Increased accumulation of the glycoxidation product in human tissues in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1997; 99: 457-8.
4. Frye EB, Degenhartk, Thorpe SR, Baynes JW. Role of the Maillard reaction in aging of tissue proteins. *J Biol Chem* 1998; 273: 18714-9.
5. Rumble JR, Cooper RE, Soulis E, et al. Vascular hypertrophy in experimental diabetes. Role of advanced glycation end products. *J Clin Invest* 1997; 99: 1016-27.
6. Wautier JL, Wautier MP, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end products (AGES) on the surface of diabetic red cells bind to the vessel wall via specific receptor inducing oxidant stress in the vasculature: a link between surface-associated AGES and diabetic complications. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 7742-6.
7. Shiba T, Inoguchi T, Sportsman JR, Heath WF, Bursell S, King GL. Correlation of diacylglycerol level and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation. *Am J Physiol* 1993; 265: 783-93.
8. Sharp PS. Growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Review* 1995; 3: 164-76.
9. Canataroglu H, Varinli I, Ozcan AA, Canataroglu A, Doran F, Vrinli S. Interleukin 8IL9-6, interleukin 8IL9-8 levels and cellular composition of the vitreous humor in proliferative diabetic retinopathy, proliferative vitreoretinopathy, and traumatic proliferative vitreoretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm* 2005; 13: 375-81.
10. Murugeswari P, Shukla D, Rajendran A, Kim R, Namperumalsamy P, Muthukaruppan V. Proinflammatory cytokines and angiogenic and anti-angiogenic factors in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy and eales' disease. *Retina* 2008; 28: 817-24.
11. Petrovic MG, Osredkar J, Saraga-Babic M, Petrovic D. K469E polymorphism of the intracellular adhesion molecule 1 gene is associated with proliferative diabetic retinopathy in Caucasians with type 2 diabetes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008; 36: 468-72.
12. Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Mlynczak J. Assessment of selected adhesion molecule and proinflammatory cytokine levels in the vitreous body of patients with type 2 diabetes role of the inflammatory-immune process in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 1665-70.
13. Douglas Y, Bhatwadekar AD, Shaw LC, Carnegie D, Caballero S, Li Q, et al. Bone-marrow-CNS connections: implications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31: 481-94.
14. Gerl VB, Bohl J, Pitz S, Stoffelns B, Pfeiffer N, Bhakdi S. Extensive deposits of complement C3d and C5b-9 in the choriocapillaris of eyes of patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1104-8.
15. Kowluru RA, Zhong Q, Kanwar M. Metabolic memory and diabetic retinopathy: role of inflammatory mediators in retinal pericytes. *Exp Eye Res* 2010; 90: 617-23.
16. Zong H, Ward M, Madden A, Yong PH, Limb GA, Curtis TM, Stitt AW. Hyperglycaemia-induced pro-inflammatory responses by retinal Muller glia are regulated by the receptor for advanced glycation end-products (RAGE). *Diabetologia* 2010; 53: 2656-66.
17. Ibrahim AS, El-Shishtawy MM, Pena A Jr, Liou GI. Genistein attenuates retinal inflammation associated with diabetes by targeting of microglial activation. *Mol Vis* 2010; 16: 2033-42.
18. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic Retinopathy. Mechanisms of disease. *N Engl J Med* 2012; 13: 1227-39.
19. VanGuilder HD, Brucklacher AR, Patel K, et al. Diabetes downregulates presynaptic protein and reduces basal synapin 1 phosphorylation in rat retina. *Eur J Neurosci* 2008; 28: 1-11.
20. Gastinger MJ, Kunselman AR, Conboy EE, Bronson SK, Barber AJ. Dendrite remodeling and other abnormalities in the retinal ganglion cell of INS2 Akita diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 2635-42.
21. Tang J, Kern TS. Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2011; 30: 343-58.
22. Ryan S, Hinton D, Schachat A, Wilkinson C. *Retina*. 4th ed. St. Louis: Mosby-Yearbook; 2008.
23. Simó R, Villarreal M, Corralia L, Hernández C, García-Ramírez M. The retinal pigment epithelium: something more than a constituent of the blood-retinal barrier-implications for the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2011; 30: 343-58.
24. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced Glycation End Products. Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury. *Circulation* 2006; 114: 597-605.
25. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003; 26: 2653-64.
26. Karkkainen MJ, Petrova TV. Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Oncogene* 2000; 19: 5598-605.
27. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, Miyahara S, Katsuta H, Hirose F, Musashi K, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 1440-4.
28. Chin MS, Nagineni CN, Hooper LC, Detrick B, Hooks JJ. Cyclooxygenase-2 gene expression and regulation in human



- retinal pigment epithelial cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2001; 42(10): 2338-46.
29. Ahuja M, Dhake AS, Sharma SK, Majumdar DK. Topical ocular delivery of NSAIDs. *AAPS Journal* 2008; 10(2): 229-41.
30. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology. *Survey of Ophthalmology* 2010; 55: 108-33.
31. Kim SJ, Toma HS, Barnett JM, Penn JS. Ketorolac inhibits choroidal neovascularization by suppression of retinal VEGF. *Experimental Eye Research* 2010; 91: 537-43.
32. Kim SJ, Toma HS. Inhibition of choroidal neovascularization by intravitreal ketorolac. *Archives of Ophthalmology* 2010; 128: 596-600.
33. Zweifel SA, Engelbert M, Khan S, Freund KB. Retrospective review of the efficacy of topical bromfenac (0.09%) as an adjunctive therapy for patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2010; 29: 1527-31.
34. Razo Blanco-Hernández DM, Lima-Gómez V, Asbun-Bojalil J. Eficacia del ketorolaco tópico para mejorar la función visual después de la fotocoagulación, en diabéticos con edema macular focal *Cir Cir* 2014; 82: 477-88.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Virgilio Lima Gómez
Servicio de Oftalmología
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
C.P. 06770, México, D.F.
Correo electrónico: vlimag@eninfinitum.com