



Las bases: retinopatía diabética y edema macular

Yatzul Zuhaila García-Rubio,* Virgilio Lima-Gómez**

RESUMEN

La retinopatía diabética es una complicación crónica y específica de la diabetes mellitus que puede causar pérdida de visión como resultado de una alteración microvascular que deteriora la función macular. La fuga vascular causada por la apertura de las uniones estrechas en la barrera hematorretiniana y el aumento de la permeabilidad vascular es un importante mecanismo patogénico de edema retiniano. La unidad neurovascular es la relación física y bioquímica entre las neuronas, la glía y la vasculatura especializada de la retina, que cuando se altera contribuye a la neurodegeneración retiniana. La disfunción neural de la retina a menudo se pasa por alto cuando las anomalías anatómicas son evidentes, lo que podría explicar la variabilidad en los resultados después del mismo tratamiento. El valor pronóstico de la disfunción de la retina requiere evaluación, ya que podría cambiar las bases fisiológicas que soporta el conocimiento terapéutico actual.

Palabras clave. *Diabetes mellitus, edema macular diabético, fisiopatología, retinopatía diabética.*

ABSTRACT

Diabetic retinopathy is a chronic, specific complication of diabetes mellitus that can cause visual loss as a result of microvascular damage that impairs macular function. Vascular leakage caused by the rupture of tight junctions of blood retinal barrier, and increase vascular permeability is an important pathogenic mechanism of retinal edema. The neurovascular unit is the physical and biochemical relationship among neurons, glia, and specialized vasculature of the retina, when it is altered contributes to retinal neurodegeneration. Neural dysfunction of the retina is often overlooked when anatomic abnormalities are evident. The differences of neural function could explain the variable outcomes after the same treatment. The prognostic value of retinal dysfunction requires evaluation, since it could change the physiological basis that support of current therapeutic knowledge.

Key words. *Diabetes mellitus, diabetic macular edema, diabetic retinopathy, pathophysiology.*

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética es una complicación crónica y específica de la diabetes mellitus^{1,2} que se ha considerado una enfermedad microvascular. Las causas de la pérdida de visión en retinopatía diabética (edema macular) han sido estudiados como el resultado de un deterioro microvascular,³ que permite la filtración de líquido que ocasiona la

separación de los fotorreceptores,⁴ la formación de nuevos vasos sanguíneos que sangran y disminuyen la visión, o que desprenden la retina por tracción.⁵

Aunque un pequeño número de pacientes presenta un cierre capilar que deteriora la función macular⁶ y a pesar del hecho de que ya ha sido reportada la disfunción neural de la retina en ausencia de otras anomalías mecánicas,⁷ esta entidad ha recibido poca atención en la diabetes.

El documento actual trata de la disfunción neural que se presenta en la retina diabética, antes de que la retinopatía aparezca y antes de que los cambios anatómicos modifiquen las estructuras retinianas que expliquen la disfunción visual.

* Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.
** Servicio de Oftalmología, Hospital Juárez de México.

BARRERA HEMATORRETINIANA

La barrera hematorretiniana está formada por extensos complejos de unión que se encuentran entre epitelio pigmentario de la retina (barrera hematorretiniana externa) y células endoteliales vasculares (barrera hematorretiniana interna). Estos complejos de uniones estrechas restringen el transporte no específico de moléculas entre la retina neural y la sangre circulante.⁸ La ruptura de la barrera genera la acumulación de proteínas plasmáticas en el tejido retiniano que ejercen una alta presión oncótica en el intersticio neural, que produce edema intersticial.⁹

Las uniones estrechas de la barrera hematorretiniana constituyen una barrera biológica y mecánica al flujo de moléculas entre las células y están formadas por tres proteínas integrales: las ocludinas, claudinas y las moléculas de adhesión. Las ocludinas y claudinas son proteínas transmembranales que cuentan con cuatro dominios transmembranales y dos dominios extracelulares, que en conjunto son los principales componentes estructurales de las uniones estrechas. Las moléculas de adhesión pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas y están situadas cerca de las uniones estrechas.⁹

Las funciones de las proteínas transmembranales incluyen el mantenimiento de la barrera paracelular y la regulación de flujo paracelular a través de la selectividad en la conductancia de iones. Las moléculas de adhesión, además, interactúan con leucocitos y participan como mediadores de las respuestas inflamatorias. La disfunción de estas proteínas está altamente correlacionada con la patogénesis de la ruptura de la barrera hematorretiniana.^{9,10}

La fuga vascular causada por la apertura de las uniones estrechas entre las células endoteliales vasculares y el aumento de transporte vesicular de proteínas séricas a través del endotelio vascular es un importante mecanismo patogénico de edema retiniano.¹¹

LA UNIDAD NEUROVASCULAR

Al relacionar las funciones fisiológicas del sistema nervioso y vascular de la retina se ha identificado que las neuronas retinianas tienen una estrecha vinculación a nivel microvascular con el fin de asegurar el suministro de oxígeno y nutrientes; asimismo, la vasodilatación se basa en las actividades fisiológicas de los nervios de la retina. Anatómicamente, las neuronas de la retina, los pericitos, las células de Müller, las estructuras microvasculares y los astrocitos se encuentran en estrecha relación,¹² por lo que la disfunción retiniana asociada con la diabetes puede ser vista como un cambio en la unidad neurovascular de la retina.

La unidad neurovascular se refiere a la relación física y bioquímica entre las neuronas, la glía y la vasculatura especializada, y la estrecha interdependencia de estos tejidos con el sistema nervioso central. Las células gliales, los pericitos y las interacciones neuronales promueven la formación hematorretiniana, encargada de controlar el paso de líquidos y metabolitos del torrente sanguíneo al tejido nervioso retiniano.¹³

El estrecho acoplamiento de las unidades neurovasculares se demuestra por la autorregulación del flujo sanguíneo de la retina en respuesta a los niveles de metabolitos locales (el nivel de lactato, la presión parcial de oxígeno y de dióxido de carbono) y las células gliales.^{14,15}

Una característica de la retinopatía diabética es la pérdida de los pericitos, que contribuye a un aumento de la permeabilidad vascular y la angiogénesis,¹⁶ una característica que sugiere una comunicación intercelular necesaria para el correcto funcionamiento de la retina.

Las neuronas de la retina y las células gliales se alteran de forma concomitante con el desarrollo de lesiones microvasculares, estas alteraciones incluyen defectos bioquímicos, pérdida de la actividad sináptica y dendrítica,¹⁷ y la apoptosis de las células ganglionares, mecanismos que contribuyen a una respuesta inflamatoria.¹⁶

DISFUNCIÓN DE LAS CÉLULAS DE MÜLLER

Las células de Müller se encuentran entre las neuronas de la retina, funcionan como un puente de intercambio en la microcirculación y las células neuronales. Las células de Müller se consideran un componente importante de la barrera hematorretiniana interna, ya que las sinapsis de estas células rodean las paredes de los vasos sanguíneos de la retina interna.

La retina humana contiene 8-10 millones de células de Müller, cada una de estas células constituye el núcleo de una columna de neuronas de la retina, que representa la unidad funcional más pequeña de procesamiento de información.¹¹ Las células de Müller juegan un papel crítico en la regulación del volumen de espacio, en la homeostasis de iones y agua extracelular, y en el mantenimiento de la barrera hematorretiniana interna; asimismo liberan gliotransmisores y otras sustancias neuroactivas, tienen un impacto en la actividad sináptica mediante el reciclaje de neurotransmisores, apoyan a la supervivencia de los fotorreceptores, son responsables de la estabilización estructural de la retina, y modulan respuestas inmunes e inflamatorias.¹⁸

La disfunción de las células de Müller puede contribuir a la neurodegeneración retiniana en caso de gliosis (proliferación celular). Un cambio histopatológico temprano de



las células de Müller, en el edema macular, es su alteración citoplasmática resultado de la acumulación intracelular de líquido extracelular.¹⁹

FUNCIÓN VISUAL: AGUDEZA VISUAL Y SENSIBILIDAD MACULAR

La agudeza visual es considerada el estándar de oro para determinar el daño atribuible al edema macular diabético; sin embargo, esta medición puede ser inadecuada para describir la alteración funcional de la retina diabética, ya que no representa todos los aspectos de la función macular.²⁰

La retinopatía diabética reduce la actividad eléctrica retiniana²¹ y se ha descrito que la sensibilidad macular disminuye conforme aumenta el grosor de la retina.²²

Se ha reportado que los pacientes diabéticos sin anomalías microvasculares tienen una reducción en la vasodilatación como respuesta a un estímulo lumínico,²³ y pueden presentar una reducción en la sensibilidad macular medida con campimetría, con agudeza visual normal, lo que podría deberse a que la disminución de la sensibilidad de la retina es una manifestación temprana de la enfermedad, incluso antes de que se presente engrosamiento retiniano.²⁴

CONCLUSIÓN

La disfunción neural de la retina a menudo se pasa por alto cuando las anomalías anatómicas son evidentes. Las diferencias en la función neural podrían explicar la variabilidad en los resultados después del mismo tratamiento, en los ojos con cambios anatómicos iguales.

El valor pronóstico de la disfunción de la retina requiere evaluación, ya que podría cambiar las bases fisiológicas que soporta el conocimiento terapéutico actual.

REFERENCIAS

1. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 75-83.
2. Ding J, Wong TY. Current Epidemiology of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema *Curr Diab Rep* 2012; 12: 346-54.
3. Ciulla T, Amador G, Zinman B. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema; Pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes care* 2003; 26: 2653-64.
4. Lardenoye CW, Probst K, DeLint PJ, Rothova A. Photoreceptor function in eyes with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 4048-53.
5. Deák GG, Bolz M, Ritter M, Prager S, Benesch T, Schmidt-Erfurth U, et al. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 6710-4.
6. Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, Fung S, Powner MB, Platteau E, et al. The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 2353-60.
7. Sabates FN, Vincent RD, Koulen P, Sabates NR, Gallimore G. Normative data set identifying properties of the macula across age groups: integration of visual function and retinal structure with microperimetry and spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2011; 31: 1294-302.
8. Hosoya K, Tachikawa M. Inner blood-retinal barrier transporters: role of retinal drug delivery. *Pharm Res* 2009; 26: 2055-65.
9. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci* 2014; 4: 27.
10. Barber AJ, Antonetti DA, Gardner TW. Altered expression of retinal occludin and glial fibrillary acidic protein in experimental diabetes. The Penn State Retina Research Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 3561-8.
11. Bringmann A, Wiedemann P. Müller glial cells in retinal disease. *Ophthalmologica* 2012; 227: 1-19.
12. Zhang C, Wang H, Nie J, Wang F. Protective factors in diabetic retinopathy: focus on blood-retinal barrier. *Discov Med* 2014; 18: 105-12.
13. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1227-39.
14. Metea MR, Newman EA. Glial cells dilate and constrict blood vessels: a mechanism of neurovascular coupling. *J Neurosci* 2006; 26: 2862-70.
15. Metea MR, Newman EA. Signalling within the neurovascular unit in the mammalian retina. *Exp Physiol* 2007; 92: 635-40.
16. Feenstra DJ, Yego EC, Mohr S. Modes of Retinal Cell Death in Diabetic Retinopathy. *J Clin Exp Ophthalmol* 2013; 4: 298.
17. Rungger-Brändle E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1971-80.
18. Wang M, Ma W, Zhao L, Fariss RN, Wong WT. Adaptive Müller cell responses to microglial activation mediate neuroprotection and coordinate inflammation in the retina. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 173.
19. Trueblood KE, Mohr S, DUBYAK GR. Purinergic regulation of high-glucose-induced caspase-1 activation in the rat retinal Müller cell line rMC-1. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 301: C1213-C1223.
20. Vujosevic S, Pilotto E, Bottega E, Benetti E, Cavarzeran F, Midena E. Retinal fixation impairment in diabetic macular edema. *Retina* 2008; 28: 1443-50.
21. Zico OA, El-Shazly AA, Abdel-Hamid Ahmed EE. Short wavelength automated perimetry can detect visual field



- changes in diabetic patients without retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2014; 62: 383-7.
22. Hatef E, Colantuoni E, Wang J, Ibrahim M, Shulman M, Adhi F, et al. The Relationship Between Macular Sensitivity and Retinal Thickness in Eyes With Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 400-405. E2.
 23. Simó R, Hernandez C; European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDER). Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: therapeutic implications. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 1285-90.
 24. De Benedetto U, Querques G, Lattanzio R, Borrelli E, Triolo G, Maestranzi G, et al. Macular dysfunction is common in

both type 1 and type 2 diabetic patients without macular edema. *Retina* 2014; 34 [in press].

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. 07760, México, D.F.
Tel.: 5747-7560, Ext. 7504
Correo electrónico: vlimag@eninfinitem.com