

Algunas consideraciones sobre el edema macular diabético

Some considerations about the diabetic macular edema

**Dra. Blanca Nieve Rey Estevez,^I Dra. C. María Elena Pardo Gómez^{II} y
Dr. C. Homero Fuentes González^I**

^I Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se define la presencia del edema retiniano como un aumento de líquido a nivel histológico que provoca un engrosamiento de la retina. Asimismo, se exponen aspectos fundamentales del edema macular diabético, tales como patofisiología, clasificación, factores de riesgo epidemiológico, diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: edema macular diabético, edema macular extracelular, edema macular intracelular, angiografía, retinopatía diabética.

ABSTRACT

The presence of the retinal edema is defined as an increase of liquid at histological level that causes swelling of the retina. Also, some fundamental aspects of the diabetic macular edema are exposed, such as pathophysiology, classification, epidemiologic risk factors, diagnosis and treatment.

Key words: diabetic macular edema, extracellular macular edema, intracellular macular edema, angiography, diabetic eye disease.

INTRODUCCIÓN

La presencia de edema retiniano se define como un aumento de líquido a nivel hístico, que provoca un engrosamiento de la retina a nivel macular. Este aumento de líquido puede ser intracelular o edema citotóxico --se produce un exceso de iones de sodio intracelulares-- y extracelular o edema vasogénico --exceso de acúmulo de líquido a nivel extracelular--, lo cual se asocia con alteración de la barrera hematorretiniana externa. En los pacientes con diabetes mellitus (DM) se producen ambos tipos de edema desde sus fases iniciales.¹

En cuanto a la patogenia, la presencia de hiperglucemia produce un aumento de lactato, sorbitol y fosfato, lo que dará lugar a la aparición de edema intracelular, el cual provocará la formación de sustancias, tales como óxido nítrico, radicales libres o factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) que producirán lesiones vasculares y rotura de la barrera hematorretiniana interna con

formación de edema extracelular. Esta ruptura no puede ser compensada por los mecanismos de reabsorción existentes en los capilares sanos y a nivel del epitelio pigmentario de la retina. Asimismo, es posible que se asocie una disfunción en la barrera hematorretiniana externa.² El resultado es un acúmulo de líquido en el espacio extracelular, principalmente en las capas plexiforme externa (capa de Henle) y nuclear interna, donde pueden aparecer espacios quísticos a nivel de la primera, que se acumulan a veces debajo de la retina neurosensorial (desprendimiento seroso de la retina).

De manera general, el edema macular diabético (EMD) se define como un cuadro clínico caracterizado por la existencia de un engrosamiento de la retina en el área macular, que puede ir o no acompañado de la existencia de exudados duros. Su patogenia es multifactorial y compleja.³ Se origina como consecuencia de la ruptura de la barrera hematorretiniana (BHR), aunque la incompetencia del epitelio pigmentado de la retina (barrera hematorretiniana externa) que se observa en los diabéticos o la existencia de un factor mecánico de tracción también pueden contribuir a su desarrollo. El deterioro visual asociado con la DM y la afección ocular diabética puede resultar del edema macular diabético, isquemia macular, hemorragia de vítreo o desprendimiento de retina. De todas ellas, el EMD es la causa más común de pérdida de visión en esta población de pacientes. Clínicamente se observa dicho edema como un engrosamiento de la retina. En la angiografía se ve filtración en la mácula con zonas de acumulación de tinción donde el edema existe hace más tiempo.⁴

PATOFISIOLOGÍA DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

La patofisiología del EMD aún no está clara; su estudio observa en detalle el mal funcionamiento de esta afección.

En estado fisiológicamente saludable, se produce agua como subproducto metabólico dentro del tejido retiniano neuronal. La actividad metabólica también produce agua pero como producto final de la extracción de electrones y generación de trifosfato de adenosina (ATP, por sus siglas en inglés). La presión intraocular normal del ojo continuamente envía líquido hacia la retina; la fuerza generada por este líquido es uno de los mecanismos que la mantienen unida al epitelio pigmentario retiniano (EPR). En condiciones normales, la retina interna se mantiene deshidratada mediante las células gliales como las Muller, mientras que el espacio subretiniano y la retina externa se mantienen secos mediante un mecanismo de bombeo del EPR. Estas células cuentan con canales especiales denominados acuaporinos que mejoran la permeabilidad de las membranas y permiten el rápido intercambio de fluidos.⁴

Así, la acumulación intrarretiniana de líquido puede desarrollarse debido al colapso de la barrera hematorretiniana o por la mala circulación de líquido desde el tejido retiniano hacia la circulación sistémica. En general, el edema puede desarrollarse por la acumulación de fluidos en el espacio intersticial (extracelular) y luego causar compresión celular, o puede acumularse dentro de las células y hacer que se hinchen. En el edema intracelular, la filtración no se ve en la angiografía, puesto que el fluido es intracelular. Se pueden formar quistes secundarios al edema macular por las células de Muller hinchadas y moribundas. El episodio final en la formación del edema macular diabético a nivel molecular, la activación de vías fisiológicas en el ambiente hiperglucémico resulta de la expresión de moléculas que pueden dañar la arquitectura vascular normal de la retina y su capacidad de autodefensa y reparación frente a una enfermedad endocrina se ve limitada. Es necesario comprender con claridad la

patofisiología del EMD para poder desarrollar tratamientos efectivos en esta etapa de la retinopatía diabética.

CLASIFICACIÓN

Existen varias clasificaciones del edema macular diabético. La que se propone ha sido, sin duda alguna, la más utilizada por su clara orientación terapéutica. Se clasifica al EMD en función del aspecto biomicroscópico y del riesgo de pérdida de visión como clínicamente significativo y no clínicamente significativo, siendo el edema macular clínicamente significativo (EMCS) el que requiere tratamiento inmediato por el riesgo de pérdida de visión, debido a:

- Engrosamiento retiniano dentro de las 500 micras centrales desde el centro de la fovea.
- Presencia de exudados duros dentro de las 500 micras centrales si se asocian a engrosamiento de la retina adyacente, pero no los exudados duros que restan tras desaparecer el engrosamiento retiniano.
- Presencia de zonas de engrosamiento de retina de un diámetro papilar mayor; si alguna parte de esta está dentro de un diámetro papilar, desde el centro de la fovea.⁵

El edema macular no clínicamente significativo se produce cuando no cumple con las condiciones anteriores.

La clasificación del edema macular diabético ha sufrido diferentes procesos. La primera que tuvo amplia aceptación Romero *et al*¹ fue la de Bresnick, quien dividió a los pacientes de la manera que sigue:

- Edema macular focal: exudados circinados con edema macular quístico o sin él
- Edema macular difuso: edema macular quístico presente frecuentemente con escasos exudados
- Maculopatía isquémica

Según la Academia Americana de Oftalmología se ha propuesto una nueva clasificación de los pacientes con edema macular:¹

- Edema macular leve: engrosamiento retiniano leve o exudados duros en el polo posterior, pero alejados del centro de la mácula.
- Edema macular moderado: engrosamiento retiniano o exudados duros cerca del centro de la mácula, pero sin afectar el centro de esta.
- Edema macular severo: engrosamiento retiniano o exudados duros que afectan el centro de la mácula.

Finalmente, la introducción de la tomografía por coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés) ha permitido observar nítidamente el grosor del área macular, con lo que se puede cuantificar el edema existente y su mejoría con los diversos tratamientos efectuados. Su empleo ha permitido clasificar el edema macular en:

- Espongiforme
- Desprendimiento seroso subretiniano
- Quístico

Estas 3 maneras de presentación pueden observarse de forma separada o en combinaciones en el mismo paciente.

FACTORES DE RIESGO EPIDEMIOLÓGICO

- Edad, sexo y color de la piel no influyen en la aparición o desarrollo del EMD.
- Es frecuente el edema en ambos tipos de diabetes mellitus (1 y 2) en su forma avanzada de retinopatía.
- El tipo de retinopatía asociada es más frecuente en la forma más severa.
- Control de la glucemia es uno de los factores más importante para el desarrollo del edema macular; la presencia de niveles elevados de hemoglobina A1c se asocia a una mayor incidencia de edema macular tanto en pacientes con DM de tipo1 como de tipo 2.
- Tiempo de evolución: cuando aumenta en la diabetes mellitus se acrecienta la prevalencia de edema macular.
- Hipertensión arterial: el control de la presión arterial es tan importante como el de la glucemia para evitar la aparición y posterior progresión del edema macular.
- Microalbuminuria o nefropatía diabética: no existe evidencia de relación entre la microalbuminuria y edema macular.
- Niveles elevados de colesterol LDL y lipoproteína A: relacionado con la presencia de exudados duros en la mácula, lo cual es un factor de mal pronóstico en el edema macular.
- Efecto de panfotocoagulación retiniana: en diversos estudios se objetiva que la realización de panfotocoagulación láser empeora o produce la aparición de dicho edema.
- Cirugía de catarata: en caso de que exista edema macular previamente, puede empeorar tras este tipo de operación, teniendo lugar alrededor de la sexta semana después de la intervención quirúrgica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza mediante las manifestaciones clínicas, antecedentes de diabetes; además, se utiliza el método clínico a través de la oftalmoscopia directa e indirecta y biomicroscopia del segmento posterior ayudado por exámenes complementarios.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

- Retinofluoresceinografía (RFG): es un excelente método no solo para realizar diagnóstico sino para analizar la magnitud y tipo de edema (focal, difuso mixto o cistoide), así como si existen zonas de no perfusión y corroborar su respuesta al tratamiento. La imagen angiográfica es bien típica con hiperfluorescencia creciente a partir de los capilares perifoveales, o en algunos casos esta hiperfluorescencia es puntiforme y se origina a partir del epitelio pigmentario. Tardíamente se presenta una hiperfluorescencia que sigue un patrón en forma de pétalo de flor a nivel foveal. La angiografía o la tomografía de coherencia óptica añaden valor a la exploración clínica y ayudan a decidir cuál es la mejor actitud terapéutica que se debe adoptar.⁶
- Tomografía de coherencia óptica: es otro método que puede utilizarse para diagnosticar y evaluar la magnitud del edema y su modificación con el tratamiento. Tiene la ventaja de medir exactamente el grosor de la retina y dar los valores objetivos en cuanto a la respuesta a dicho tratamiento. Utiliza diferentes protocolos de análisis y adquisición.
- Retinografía: fotografía de fondo que permite evaluar el edema antes y luego del tratamiento.

- Microperimetría: para la cual se emplea un perímetro automático de fondo (MP-1 de tecnologías Nidek), que permite establecer una correlación objetiva entre los aspectos morfológicos de la retina observados a través de la oftalmoscopia, así como los cambios perimétricos resultantes. El mapa funcional de sensibilidad correspondiente se genera mediante la observación de un cuadro vivo de la retina examinada.⁷

TRATAMIENTO

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, tras 15 años de evolución de la enfermedad, 2 % de los pacientes con diabetes mellitus pierden la visión por el desarrollo de una retinopatía diabética y otro 10 % sufre una discapacidad visual importante como consecuencia de la aparición de un edema macular.³

El tratamiento efectivo del edema macular debe fundarse en el reconocimiento de los factores patogénicos que lo provocan, a pesar de que las opciones de terapia aumentan cada vez más con el desarrollo de nuevas drogas y técnicas quirúrgicas. La eficacia y seguridad a largo plazo de la mayoría de estos métodos debe ser confirmada mediante ensayos clínicos controlados.⁸

En la actualidad, la OCT se ha convertido en la prueba clave para el seguimiento de la terapia.

Tradicionalmente, el láser es el tratamiento considerado como estándar dorado;⁶ sin embargo, los resultados funcionales negativos y el desarrollo de nuevas terapias capaces de mejorar el pronóstico funcional de este proceso permiten que el papel de este tratamiento deba ser redefinido y los algoritmos terapéuticos modificados.

En tal sentido, desde la publicación en 1985 de los resultados del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS, por sus siglas en inglés), el láser se ha considerado como el tratamiento de elección para los pacientes con edema macular clínicamente significativo.⁹ Actualmente, aunque todavía ocupa un lugar destacado en los algoritmos de tratamiento, se ha visto desplazado por nuevas terapias antiangiogénicas; por tanto, su papel tiene que ser redefinido.

La implicación del factor de crecimiento vascular en el desarrollo del EMD ha supuesto un gran avance en lo que al tratamiento de este proceso se refiere, al existir en estos momentos, fármacos capaces de inhibir este factor y mejorar el pronóstico funcional de los pacientes que sufren esta enfermedad.¹⁰

De todos ellos, el único que ha sido aprobado para tratar el EMD es el ranibizumab (RNB), también nombrado lucentis, que es un fragmento del anticuerpo monoclonal recombinante, antifactor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), con un peso molecular de 48 kD (el anticuerpo entero tiene 148 kD), el cual neutraliza todas las iso-formas biológicamente activas del VEGF-A. Dicho tratamiento fue aprobado desde el 2006 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para tratar la degeneración macular húmeda y desde el 2011 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) para el intravítreo del edema macular diabético.

Asimismo, se demostró la eficacia y seguridad de la inyección intravítrea con ranibizumab de 0,5 mg indicada mensualmente, la cual también puede utilizarse de forma combinada con el láser.

De igual manera, el bevacizumab en fase ensayo clínico para tratar el edema macular diabético fue aprobado por la FDA para el cáncer de colon metastásico. Además, en Cuba se usa para el tratamiento de otras neovascularizaciones coroideas.

El pegabtanib sódico se encuentra en fase de investigación para tratar el EMD. También el aflibercept ofrece mejores resultados en el tratamiento de esta enfermedad. Los ensayos llevados a cabo con acetónido de triamcinolona han demostrado que en el momento actual no hay evidencia científica que apoye su uso en monoterapia.¹¹ No ofrece mejores resultados que el láser a largo plazo y se acompaña de importantes efectos secundarios (aumento de la presión intraocular y cataratas); su uso solo se equipara a la terapia combinada de antiangiogénicos y láser en pacientes pseudofáquicos.

Para tratar el EMD en Santiago de Cuba se emplea el acetónido de triamcinolona por vía intravítrea en pacientes pseudofáquicos, lo cual no supera el resultado visual del tratamiento con láser, que sigue siendo el "estándar dorado" contra el edema macular focal, multifocal y mixto cuando aparece fuera de las 500 micras del centro de la mácula y no existe tracción vitreomacular sin toma de la agudeza visual; para la agudeza visual se aplica terapia antiangiogénica.

La vitrectomía sigue siendo una opción terapéutica cuando existe edema macular difuso con tracción vitreoretiniana.

CONSIDERACIONES FINALES

A pesar de los numerosos ensayos clínicos que se encuentran en la segunda fase de investigación en diferentes partes del mundo, los científicos preocupados por el tema trabajan incansablemente para encontrar el verdadero tratamiento del edema macular diabético sin recidivas, con resultado funcional estable y duradero.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Romero P, Almena M, Baget M, Méndez I, Salvat M. Actualización en la epidemiología del edema macular diabético. *Annals d'Oftalmología*. 2005; 13(2):92-102.
2. Cunha Vaz J. Diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 1998; 8(3):127-30.
3. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 2003; 26(9):2653-64.
4. Singh A, Stewart JM. Edema macular. *Patofisiología del edema macular diabético*. [citado 12 Dic 2016].
5. López Gálveza MI, García Campos JM. De la evidencia científica a la práctica clínica: pautas de tratamiento del edema macular diabético. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012; 87(Supl 1):39.

6. Danis RP, Scott IU, Qin H, Altaweel MM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Association of fluorescein angiographic features with visual acuity and with optical coherence tomographic and stereoscopic color fundus photographic features of diabetic macular edema in a randomized clinical trial. *Retina*. 2010; 30(10):1627-37.
7. Guerra García RA. Introducción a la microperimetría en las enfermedades maculares más frecuentes. En: Río Torres M, Capote Cabrera A, Padilla González CM, Eguía Martínez F, Hernández Silva JR. *Oftalmología. Criterios y tendencias actuales*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. p. 430-2.
8. Jonson MW. Edema Macular. Parte II. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:11-21.
9. Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-806.
10. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006; 142(6): 961-9.
11. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol*. 2008; 92(1):76-80.

Recibido: 12 de enero de 2017.

Aprobado: 13 de marzo de 2017.

Blanca Nieve Rey Estevez. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba.
Correo electrónico: brey@medired.scu.sld.cu