

Escuela de Medicina  
Departamento de Oftalmología  
Curso de Oftalmología 2011  
Dr. Rodrigo Álvarez  
**Retinopatía Diabética**

## **Introducción**

La Diabetes, como enfermedad que compromete múltiples órganos y sistemas de la economía, también afecta el sistema visual. Dentro del sistema visual, la Retina es el tejido cuyo compromiso tiene las consecuencias más devastadoras. Este compromiso se conoce como *Retinopatía Diabética*. La Retinopatía Diabética es una de las principales causas de ceguera en adultos en el mundo occidental. Durante años se intentaron tratamientos empíricos sin resultados favorables, tanto así, que un famoso oftalmólogo británico describió a la Retinopatía Diabética como una enfermedad que no se podía prevenir y hasta cierto punto, tampoco tratar. Esto motivó la realización de estudios multicéntricos randomizados a través de Estados Unidos. Los cuatro estudios más importantes en lo referente a la evolución y tratamiento de la Retinopatía Diabética son: el Diabetic Retinopathy Study (DRS), el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), el Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) y el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Los resultados y conclusiones de los mismos, nos han permitido conocer mejor la evolución natural de la enfermedad, su respuesta a los diferentes tratamientos, y plantear un esquema de manejo racional.

## **Epidemiología**

En Estados Unidos La Retinopatía Diabética es la primera causa de ceguera en adultos entre los 20 y los 64 años. De acuerdo a información proporcionada por el Dr. Pablo Olmos del Departamento de Nutrición y Diabetes de nuestra universidad, En Chile existen entre 400.000 a 500.000 pacientes diabéticos. Si a esta población extrapolamos los porcentajes conocidos en Estados Unidos, nos encontramos con que en Chile existen 125.000 pacientes con Retinopatía Diabética y 2.500 pacientes con Retinopatía Diabética avanzada.

## **Fisiopatología**

La Retinopatía Diabética tiene como elemento central en su génesis, el que se produce una *Microangiopatía*. Es esta microangiopatía la que por mecanismos directos e indirectos ocasiona todos eventos que observamos en la Retinopatía Diabética. El cómo se produce esta microangiopatía no está claro, pero la teoría más aceptada es la siguiente.

La hiperglicemia produce alteraciones del metabolismo intracelular que aumentan el *Sorbitol*. El aumento del Sorbitol produce engrosamiento de la membrana basal endotelial y pérdida de los *Pericitos*, los cuales son células que envuelven a los capilares retinales proporcionándoles soporte y actuando como parte de la *Barrera Hematorretinal*. La pérdida de pericitos produce, a su vez, dos secuencias de eventos paralelas:

1. Alteración de la barrera hematorretinal, filtración al espacio extravascular, edema retinal, depósitos de lipoproteínas formando exudados lipídicos o céreos.
2. Debilidad estructural de la pared de los capilares retinales, formación de microaneurismas en las paredes de estos capilares, activación de la coagulación en los microaneurismas, trombosis intracapilar, obstrucción y cierre capilar. El cierre capilar produce *isquemia retinal*. La isquemia retinal es el elemento central en la producción de *manchas algodinosas* (infartos de la capa de fibras nerviosas) y *neovascularización*. La neovascularización es el crecimiento de neovasos en una matriz de tejido fibroso en la retina y en el iris. Esta neovascularización se produciría por la liberación por parte de la retina isquémica de un factor soluble estimulador del crecimiento vascular (Factor de Crecimiento Vascular Endotelial, VEGF) y a su efecto sinérgico junto a un factor de crecimiento vascular presente en la retina (Factor de Crecimiento de Fibroblastos básico, bFGF). La neovascularización es la responsable de la producción de hemorragias preretinales o vítreas, desprendimiento de retina traccional, glaucoma y, en definitiva, ceguera.

## **Clasificación**

La Retinopatía Diabética se puede clasificar desde etapas más iniciales o leves, a otras más avanzadas o graves de acuerdo a su aspecto oftalmoscópico, es decir, de acuerdo al aspecto que se pueda apreciar en el examen de Fondo de Ojo. Para realizar este examen es de cardinal importancia dilatar al paciente. Según el ETDRS la Retinopatía Diabética se puede clasificar en una etapa temprana o *Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP)* y una más avanzada o *Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP)*. La RDNP se subdivide a su vez en leve, moderada, severa y muy severa. La RDP se subdivide en temprana, de alto riesgo y avanzada. El *Edema Macular* es un evento que puede suceder en cualquier momento de la progresión de la Retinopatía Diabética.



## Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP)

Los cambios que se producen en la RDNP están limitados a la retina y no pasan más allá de la membrana limitante interna de esta. Los elementos característicos que se pueden apreciar en el examen oftalmoscópico comprenden microaneurismas, hemorragias intraretinales en forma de manchas (dot-and-blot), edema retinal, exudados céreos o lipídicos (hard exudates), dilataciones venosas y rosarios venosos (venous beading), anormalidades intraretinales microvasculares (IRMA), manchas algodonosas (cotton-wool o soft), anormalidades arteriolares y áreas de cierre capilar. De estas alteraciones, las hemorragias intraretinales, los exudados céreos, las manchas algodonosas y las dilataciones venosas, pueden ser vistas por el médico internista o médicos no oftalmólogos, usando un oftalmoscopio directo y, como ya dijimos, con dilatación pupilar.

No detallaremos las características oftalmoscópicas específicas de cada una de las subdivisiones de la RDNP. Sin embargo, es importante mencionar que las alteraciones más importantes son: las hemorragias intraretinales, las dilataciones venosas y las anormalidades intraretinales microvasculares. A mayor número estas, la RDNP aumenta en su severidad y empeora en su pronóstico. Según el ETDRS, los pacientes con RDNP severa tienen un 15% de posibilidades de progresar a RDP de alto riesgo en un año y los que padecen RDNP muy severa tienen un 45% de posibilidades de progresar a RDP de alto riesgo en un año.

## Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP)

La isquemia progresiva que se produce en la Retinopatía Diabética, debido al cierre capilar, tiene como consecuencia la formación de vasos retinales de neoformación o *Neovasos*, los cuales junto a un tejido fibroso que los acompaña, proliferan más allá de la retina. Es lo que se denomina *proliferación extraretinal*. Estos neovasos son histológicamente diferentes a los vasos retinales normales. No conservan la barrera hematorretinal, sangran con mayor facilidad, y como mencionamos recientemente, crecen sustentados en un tejido fibroso, el que tiene capacidad contráctil. Estas características recién mencionadas, son las responsables de la *Filtración Extravascular*, las *Hemorragias Preretinales o Vítreas* y los *Desprendimientos de Retina Traccionales*, respectivamente. En etapas avanzadas los neovasos pueden crecer en la superficie iridiana y en el ángulo iridocorneal. El crecimiento del tejido fibrovascular sobre el ángulo, lo hace impermeable a la salida de humor acuoso, originando aumento de la presión intraocular y glaucoma secundario. Este glaucoma se conoce como *Glaucoma Neovascular*, el cual es de muy mal pronóstico. La aparición de estos neovasos es lo que define a la *Retinopatía Diabética Proliferativa*. Los neovasos se observan con mayor frecuencia en el nervio óptico o cercanos a las arcadas vasculares, pero se pueden encontrar en cualquier parte del fondo de ojo. Es posible ver los neovasos usando un oftalmoscopio directo y dilatación pupilar.

La RDP evoluciona en tres etapas de menor a mayor severidad: temprana, de alto riesgo y avanzada. Esto está dado por la ubicación y extensión de los neovasos, la presencia o ausencia de hemorragia vítrea y la presencia o ausencia de desprendimiento de retina con compromiso foveal.

### Edema Macular

El aumento de la permeabilidad vascular que se produce en la Retinopatía Diabética, ocasiona un edema en la retina adyacente al vaso alterado causante de la filtración. Cuando este edema retinal compromete la mácula estamos frente a un *Edema Macular*. El Edema Macular se clasifica, según el riesgo de compromiso de la fovea, en *Clínicamente Significativo* (EMCS) o *No Clínicamente Significativo* (EMNCS). El ETDRS definió esta clasificación, sin embargo, sus criterios oftalmoscópicos escapan al objetivo de esta clase. La clasificación anterior se explica por el hecho que si la fovea se compromete, la pérdida de visión es mayor que si no lo hace. El Edema Macular es la causa más común de pérdida de visión en los pacientes diabéticos. Para su diagnóstico es esencial usar un lente de contacto que permita una visión estereoscópica de la mácula, como es el lente de *Goldmann* durante el examen con el *Biomicroscopio*. Con este lente se puede observar la presencia de *engrosamiento retinal* (edema), su cercanía a la fovea (ubicación) y la presencia y ubicación de *exudados céreos* (depósitos blanco amarillentos). Para hacer el diagnóstico de Edema Macular se requiere la presencia de algunos o todos los factores descritos, los cuales traducen la existencia de filtración capilar.

Aun cuando el diagnóstico del Edema Macular es *clínico*, la *Angiografía Fluoresceínica* es un examen complementario invaluable. Nos permite apreciar la filtración capilar que se produce en la Retinopatía Diabética. El Edema Macular se clasifica, según el patrón de filtración angiográfico, en *Focal* o *Difuso*. El Edema Macular Focal es aquel que se produce por la filtración de uno o de algunos escasos microaneurismas o lesiones capilares, fácilmente identificables. El Edema Macular Difuso, es aquel que se produce por una capilaropatía más extensa, a menudo distribuida en forma dispersa en el área macular, dando una imagen de filtración difusa, que no permite individualizar el o los orígenes de la filtración.

Tanto en la RDNP como en la RDP se puede producir pérdida de visión por la presencia de Edema Macular. Por otro lado, el cierre de capilares retinales en esta misma área, puede producir isquemia macular, lo que se conoce como *Maculopatía Isquémica*, la que también produce pérdida de visión. En algunos casos pueden presentarse simultáneamente el Edema Macular y la Maculopatía Isquémica.

## **Factores de Riesgo para la Retinopatía Diabética**

Los Principales Factores de Riesgo son:

El *Tiempo de Duración* de la Diabetes es el principal factor de riesgo, estando la aparición de la Retinopatía Diabética estrechamente relacionada a este. A mayor tiempo de duración de la Diabetes, mayor riesgo de padecer Retinopatía Diabética.

El *Control Metabólico* es de crucial importancia para prevenir la aparición o disminuir la progresión de la Retinopatía Diabética. A mejor control metabólico, menor riesgo de desarrollar Retinopatía Diabética o de que ésta progrese.

El *Embarazo* acelera la progresión de la Retinopatía Diabética. Las mujeres diabéticas embarazadas requieren controles de fondo de ojo más frecuentes.

Otros Factores Asociados son:

La *Hiperlipidemia* está asociada con la presencia y severidad de exudados céreos en la RDNP y con el Edema Macular Diabético. La corrección de las dislipidemias disminuye el riesgo de pérdida de agudeza visual. La *Hipertensión Arterial* está asociada a mayor riesgo de progresión del Edema Macular y de la Retinopatía Diabética en general, cuando no está controlada en forma crónica. La *Nefropatía* tiene un efecto adverso en la Retinopatía Diabética. Los Diabéticos tipo I con microalbuminuria tienen tres veces más probabilidades de tener RDP.

## **Tratamiento**

Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP)

Educación del Paciente

Es difícil hacer el suficiente hincapié en que el tratamiento comienza por lograr que el paciente tome conciencia de su enfermedad y de sus riesgos potenciales y que acuda a controles periódicos con su diabetólogo y con su oftalmólogo. Durante esta etapa se debe optimizar el control metabólico de los pacientes, corregir la hiperlipidemia, lograr un adecuado control de la hipertensión arterial, tratar la nefropatía y hacer controles oftalmológicos más frecuentes en las mujeres embarazadas, en los casos que corresponda.

Fotocoagulación con Láser

La Panfotocoagulación consiste en hacer aplicaciones de láser térmico sobre la superficie retinal. Estas quemaduras destruyen la retina en el lugar en que son aplicadas, creando una cicatriz. La racionalidad de este tratamiento se basa en que, al destruir la retina isquémica, ésta sería incapaz de producir Factor de Crecimiento Vascular Endotelial que sería el responsable de la formación de los neovasos. La disminución de la producción de

este factor soluble lograría la regresión de la neovascularización existente y la prevención de su desarrollo en el futuro. Este tratamiento no es inocuo y se ha visto que los pacientes sometidos a Panfotocoagulación pueden experimentar, pérdida de una o dos líneas de visión, disminución de su visión nocturna, disminución de la visión de colores y disminución del campo visual. Sin embargo, comparando los riesgos versus los beneficios, estos últimos son claramente superiores.

Los estudios clínicos han demostrado la utilidad de la Panfotocoagulación retinal no sólo en etapas en que ya hay desarrollo de neovasos, sino también en condiciones previas, es decir, en que se han alcanzado niveles de severidad en la RDNP.

La presencia de neovasos ya sea en la superficie retinal, o a nivel iridiano hace necesario la aplicación de este tratamiento. El DRS demostró que la Panfotocoagulación disminuye en un 50% el riesgo de pérdida visual severa, especialmente en los pacientes con RDP de alto riesgo. Debe tenerse en cuenta que la ocurrencia de una Hemorragia Vítrea, percibida por el paciente como una pérdida brusca de visión o la aparición repentina de “manchas flotantes” traduce la existencia de neovasos que harán necesario el tratamiento.

#### Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP)

En los pacientes con RDP temprana la panfotocoagulación está indicada en los mismos casos que en los pacientes con RDNP severa y muy severa. En los pacientes con RDP de alto riesgo, la panfotocoagulación debe realizarse en forma *inmediata*, tanto en los pacientes con diabetes tipo I como en los pacientes con tipo II.

#### Edema Macular

Para comprender las indicaciones de tratamiento del Edema Macular por Diabetes, es necesario conocer que el ETDRS clasificó el Edema Macular, ya sea focal o difuso, en *Edema Macular Clínicamente Significativo (EMCS)* y *Edema Macular No Clínicamente Significativo (EMNCS)*, teniendo indicación de tratamiento el EMCS. Esta definición se basa exclusivamente en aspectos oftalmoscópicos que dicen relación con la cercanía del edema al centro de la fovea y no considera la agudeza visual del paciente, es decir, un paciente puede tener visión normal y aun así tener un Edema Macular Clínicamente Significativo. El ETDRS demostró que el tratamiento del EMCS focal con *Fotocoagulación Focal* disminuye en un 50% el riesgo de pérdida visual moderada en los pacientes tratados versus los controles, y mejora la agudeza visual en el 16% de los pacientes. La Fotocoagulación Focal es diferente a la Panfotocoagulación. Su objetivo es terminar con la filtración que proviene de los capilares retinales mediante el cierre de los microaneurismas u otras lesiones que contribuyen a ella, permitiendo la reabsorción del edema y de los exudados lipídicos.

El EMCS difuso, hasta hace poco no tenía un tratamiento efectivo. La Triamcinolona Intravítrea, logró mejorías espectaculares en la disminución del edema y algo menores en la mejoría de la agudeza visual. Sin embargo, el efecto de este tratamiento es de una duración limitada (4-6) meses, y tiene como principales efectos secundarios la hipertensión ocular y el desarrollo de catarata, así como también, riesgo de complicaciones severas aunque poco frecuentes. El uso de drogas bloqueadoras del VEGF, administradas como inyecciones intravítreas, y que disminuyen la permeabilidad vascular retinal, como el Ranibizumab y el Bevacizumab han sido estudiadas para el manejo del edema macular diabético. Recientemente el Diabetic Retinopathy Clinical Research Network publicó los resultados de un “clínical trial” en el cual se demuestra que la asociación de Ranibizumab con Laser es superior al Laser solo y a la asociación de Triamcinolona con Laser en cuanto a la mejoría de agudeza visual y a la reducción del grosor macular en el tratamiento del edema macular por diabétes. Cuando puede evidenciarse un componente traccional sobre la mácula, está indicado un tratamiento quirúrgico, en el que se realiza una Vitrectomía con extirpación de la Hialoides Posterior, y en algunos casos, incluso de la Membrana Limitante Interna. Es importante recalcar que, de acuerdo a los estudios mencionados, el tratamiento del EMCS focal está orientado en la mayoría de los casos a disminuir el riesgo de pérdida de visión (conservar la agudeza visual previa al tratamiento) y, en una minoría, a mejorarla. De esto se desprende que es muy importante diagnosticar y tratar precozmente a los pacientes con Edema Macular para, de este modo, conservar la mejor agudeza visual que sea posible.

## Tratamiento Quirúrgico de la Retinopatía Diabética

La cirugía para pacientes con Retinopatía Diabética ha significado un avance mayor en el tratamiento de esta patología, permitiendo que pacientes sin ningún pronóstico visual o condenados a sufrir complicaciones graves y dolorosas como el Glaucoma Neovascular, puedan recuperar algún grado de visión o evitar el desarrollo de complicaciones como la mencionada. Sin embargo, es importante mencionar, que esta técnica quirúrgica conocida como Vitrectomía, es altamente compleja y potencialmente productora de complicaciones que pueden producir ceguera. Por lo tanto, debe ser realizada en los casos que tengan la o las indicaciones correctas.

Los objetivos generales de la cirugía vítrea para los pacientes con Retinopatía Diabética son:

- a) Corregir las complicaciones causantes de la pérdida de visión
- b) Alterar el curso de la progresión de la Retinopatía Diabética mediante la extirpación de la superficie vítrea posterior en la cual crece el tejido fibrovascular.

## Seguimiento y Derivación

La Academia Americana de Oftalmología ha establecido criterios para el seguimiento y derivación de pacientes con Retinopatía Diabética, los que se pueden resumir de la siguiente forma:

Los pacientes con Diabetes tipo I requieren su primer control oftalmológico a los 5 años de padecerla, ya que habitualmente no presentan Retinopatía Diabética antes de ese periodo. Los pacientes con Diabetes tipo II requieren su primer control oftalmológico en el momento de diagnosticarse la Diabetes, ya que habitualmente presentan Retinopatía Diabética desde este momento. Las mujeres diabéticas que se embarazan requieren un control oftalmológico durante el primer trimestre y luego según indicación del Oftalmólogo, ya que el embarazo acelera la progresión de la Retinopatía Diabética.

De acuerdo a la severidad de la retinopatía los criterios de control oftalmológico son los siguientes:

Anormalidad Retinal	Seguimiento Sugerido
Normal o RDNP leve	Anual
RDNP moderada	Cada 9 meses
RDNP severa	Cada 4 meses
EMCS	Cada 2 a 4 meses
RDP	Cada 2 a 3 meses

Es importante destacar que es el Oftalmólogo quien debe establecer la severidad de la Retinopatía Diabética e indicar la frecuencia de los controles subsecuentes. El médico no-oftalmólogo, encargado del cuidado de un paciente diabético, debe enfatizar a este su control anual oftalmológico, a no ser que el paciente tenga una indicación expresa de control con otro intervalo.

“La adecuada interacción entre el médico responsable del manejo metabólico del paciente diabético y el oftalmólogo, así como una adecuada labor de control preventiva son capaces de asegurar, en la mayoría de los casos, la mantención de la visión a lo largo de toda la enfermedad”.

### **Bibliografía**

1. AAO, Basic and Clinical Sciences Course, Retina 2000-2001
2. Verdaguer TJ, Retinopatía Diabética. Clasificación, Normas para Pesquisa y Tratamiento
3. Freeman WR, Practical Atlas of Retinal Disease and Therapy, Second Edition
4. Alvarez NR, Diploma de Actualización en Medicina 1999, Modulo de Diabetes, Diagnostico y Tratamiento de la Retinopatía Diabética.

### **Preguntas**

1. ¿ En qué se diferencian la RDNP de la RDP?
2. ¿Cuál es la definición de edema macular?
3. ¿Cuál es el tratamiento de la Retinopatía Diabética?