

# Retinopatía Diabética

Dr. Rodrigo Alvarez N. (\*)

\* Profesor Adjunto. UDA. Oftalmología. Correspondencia: ralvarez@med.puc.cl

## Introducción

La Retinopatía Diabética (RD) es la principal manifestación del compromiso ocular en los pacientes diabéticos. Desde el punto de vista oftalmológico, es un problema de salud pública de gran magnitud, dado que es una de las principales causas de ceguera en adultos en el mundo occidental. Durante muchos años los pacientes diabéticos estuvieron condenados irremediablemente a la ceguera. En 1967 Duke Elder describió a la Retinopatía Diabética como una enfermedad “no prevenible” y “relativamente intratable”. Recién en la década de los setenta se inician los que serían los precursores de los tratamientos actuales: la foto-coagulación con láser de Argón y la vitrectomía por pars plana. Entre los años setenta y los noventa, se llevan a cabo los cuatro estudios más importantes en lo referente a la evolución y tratamiento de la Retinopatía Diabética: 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). Estos estudios son los que han

sentado las bases para el manejo moderno de la Retinopatía Diabética, el cual ha permitido mejorar en forma sustancial el pronóstico de esta enfermedad.

## Epidemiología

La Retinopatía Diabética es la primera causa de ceguera en Estados Unidos en adultos entre los 20 y los 64 años, diagnosticándose 5.800 casos nuevos de ceguera legal cada año. El 3.6% de los diabéticos tipo I y el 1.6% de los diabéticos tipo II son legalmente ciegos. En los primeros, en más del 80% de los casos, la pérdida de visión es causada por la Retinopatía Diabética. El 25% de la población diabética padece algún grado de retinopatía y el 5% la padece en un grado avanzado<sup>1,2</sup>. En Chile existen aproximadamente 1.058.000 pacientes diabéticos, según la información del Dr. Pablo Olmos del Departamento de Nutrición y Diabetes de nuestra universidad.<sup>3</sup> Si a esta población extrapolamos los porcentajes previamente mencionados, nos encontramos con que en Chile existen 264.500 pacientes con Retinopatía Diabética y 52.900 pacientes

con Retinopatía Diabética avanzada.

## Fisiopatología

Las alteraciones de la Retinopatía Diabética se producen por el desarrollo de una Microangiopatía Diabética. La causa exacta de la Microangiopatía Diabética es desconocida, sin embargo, lo que se acepta como el mecanismo más probable es lo siguiente:

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

- a) Alteración de la barrera hematoretinal, filtración al espacio extravascular, edema retinal, exudados lipídicos o céreos formados por lipoproteínas.
- b) Formación de microaneurismas por debilidad estructural de la pared de

los capilares retinales, activación de la coagulación en los micro-aneurismas, trombosis intracapilar, obstrucción y cierre capilar. Lo anterior será responsable de la producción de isquemia retinal, con el consecuente desarrollo de manchas algodonosas, (que corresponden a infartos de la capa de fibras nerviosas) neovascularización, hemorragias y, en último término, complicaciones tales como desprendimiento de retina traccional, glaucoma y, en definitiva, ceguera. El crecimiento de neovasos, tanto a nivel retinal como en el iris, se produciría debido a 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).

### Clasificación

De acuerdo al ETDRS<sup>4</sup> 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. Los elementos característicos que se pueden apreciar en el examen oftalmoscópico comprenden microaneurismas, hemorragias intraretinales en forma de manchas, edema retinal, exudados céreos o

lipídicos, dilataciones venosas que pueden adoptar la forma de rosarios venosos, anomalías intraretinales microvasculares, manchas algodonosas, anomalías 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 con dilatación pupilar.

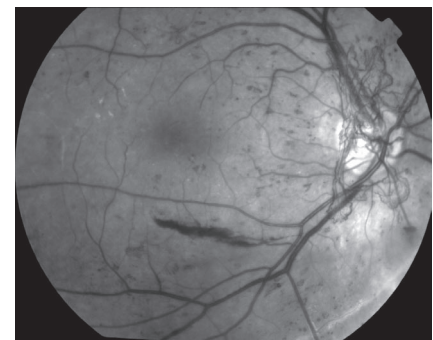
No detallaremos las características oftalmoscópicas específicas de cada una de las subdivisiones de la RDNP. Sin embargo, baste decir que a mayor número de hemorragias intraretinales, aparición de dilataciones venosas o de anomalías intraretinales microvasculares, la RDNP aumenta en su severidad y empeora 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.<sup>5</sup>

### 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. 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. Con cierto entrenamiento, es posible ver los neovasos usando un oftalmoscopio directo y dilatación pupilar (fig. 1).

La progresión de la Neovascularización aumenta el riesgo de Hemorragias Prerretinales o Vítreas. En etapas más avanzadas, esta proliferación fibrovascular, que se ha anclado en el humor vítreo, puede traccionar la retina produciendo un Desprendimiento de Retina Traccional, o romperla en los puntos de adherencia a ésta (desgarro retinal), ocasionando un Desprendimiento de Retina Regmatógeno. También pueden producirse Desprendimientos de Retina Combinados en que coexisten ambos mecanismos. La presencia de un Desprendimiento de Retina crónico en un paciente con RDP es un factor de riesgo para la Neovascularización Iridiana y para el Glaucoma Neovascular secundario, cuyo pronóstico es muy sombrío.

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.



**Figura 1:** Fotografía de ojo derecho que muestra gran cantidad de vasos de neoformación o neovasos que emanan de la región de la papila. Obsérvese también la presencia de abundantes hemorragias retinales y de una hemorragia pre-retinal ubicada inferior a la mácula y que adopta la forma de una "canoa". Esta última, en el contexto de la retinopatía diabética, implica la presencia de neovasos, aunque ellos no sean claramente visibles.

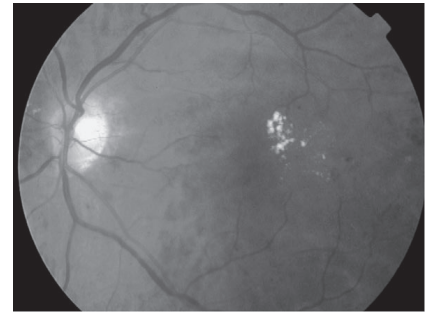
## Edema Macular

El edema retinal que compromete la mácula es una consecuencia importante de la alteración de la permeabilidad vascular que ocurre en la Retinopatía Diabética y se conoce como Edema Macular. El Edema Macular es la causa más común de pérdida de visión en los pacientes diabéticos. Para su diagnóstico es esencial el uso de lentes especiales que permiten la evaluación estereoscópica de la retina y con los cuales se puede observar la presencia de engrosamiento retinal (edema), así como la cercanía de éste a la fovea (ubicación). La presencia y ubicación de exudados céreos (depósitos blanco amarillentos) es un elemento importante para el diagnóstico, ya que traduce filtración capilar.

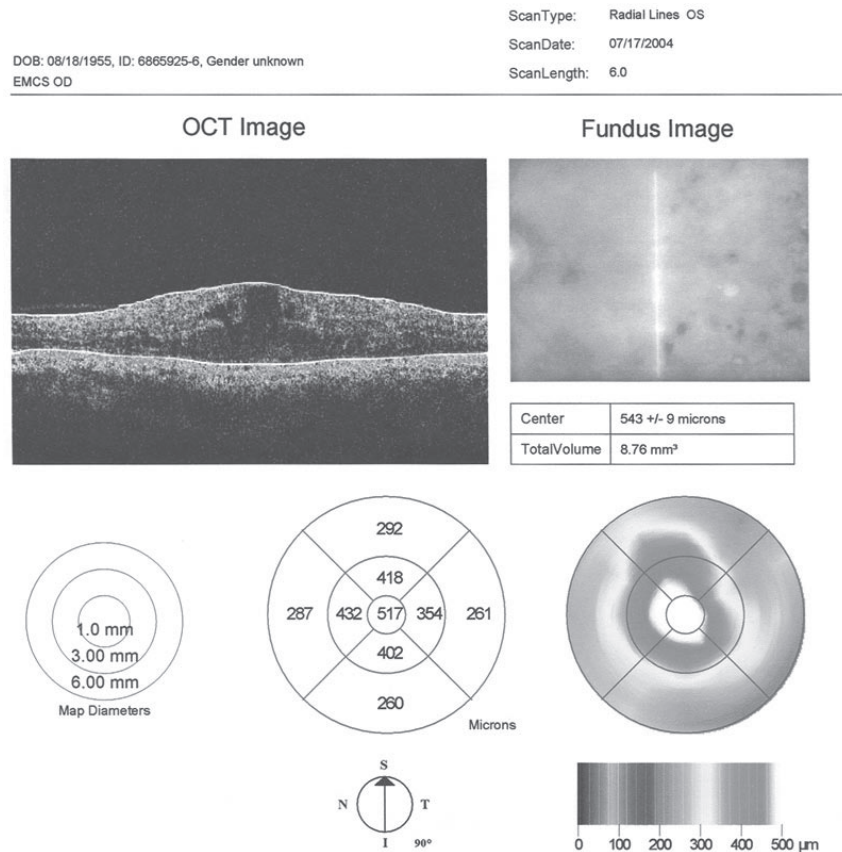
Aun cuando el diagnóstico del Edema Macular es clínico, la Angiografía Fluoresceínica es un examen complementario muy importante. Nos permite apreciar la filtración capilar que se produce en la Retinopatía Diabética. Según esta filtración se clasifica el edema macular en Focal o Difuso. El Edema Macular Focal es aquel que se produce por la filtración de uno, o de algunos escasos microaneurismas o lesiones capilares, fácilmente identificables (fig. 2). 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. El Edema Macular Difuso se asocia a menudo con la producción de quistes retinales a nivel de la Mácula (Edema Macular Quístico). La Tomografía de Coherencia Óptica nos permite apreciar cortes virtuales de la mácula y medir el grosor de la retina. Podemos, por ejemplo, observar las zonas de engrosamiento retinal (edema), quistes retinales (edema quístico), y comparar

cuantitativamente su evolución. Este examen también es invaluable en la utilidad que presta para el manejo de estos pacientes, y es complementario de la Angiografía Fluoresceínica (fig. 3).

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.



**Figura 2:** fotografía de ojo izquierdo que muestra un edema macular producido por filtración y exudación generada desde el sector supero-temporal de la mácula, por lesiones focales ubicadas en ese sector.



**Figura 3:** tomografía de coherencia óptica (OCT) de ojo izquierdo que muestra un corte vertical que pasa por la mácula. En el extremo superior derecho se observa una fotografía del ojo y el lugar por donde pasa el corte. A la izquierda se aprecia la imagen del corte retinal, en una escala colorimétrica de reflectividad. Los espacios oscuros en el espesor de la retina corresponden a quistes. En la región inferior del examen, se puede ver un mapa con los grosores retinales de las distintas áreas maculares, expresados en micrones.



## Factores de Riesgo para la Retinopatía Diabética

El Tiempo de Duración de la Diabetes es el principal factor de riesgo, estando la aparición de la Retinopatía Diabética estrechamente relacionada a éste. Después de 15 años de Diabetes, el 97.5% de los pacientes con Diabetes tipo I y el 77.8% de los pacientes con Diabetes tipo II, padecen algún grado de Retinopatía Diabética.

El Control Metabólico es de crucial importancia para prevenir la aparición o disminuir la progresión de la Retinopatía Diabética. Según el DCCT, el control intensivo de la glicemia reduce el riesgo de desarrollar Retinopatía Diabética en un 76%, y retarda su progresión en un 54%.<sup>6</sup>

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 micro albuminuria tienen tres veces más probabilidades de tener RDP.

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

## Tratamiento

### Retinopatía Diabética

#### Educación del Paciente

Es difícil hacer el suficiente hincapié en que el tratamiento comienza por lograr que el paciente tome conciencia de su

enfermedad, 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 el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial, el 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, al comparar los riesgos versus beneficios, esta se inclina claramente hacia la realización del tratamiento.

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.<sup>7</sup> 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 neo-vasos que harán necesario el tratamiento.

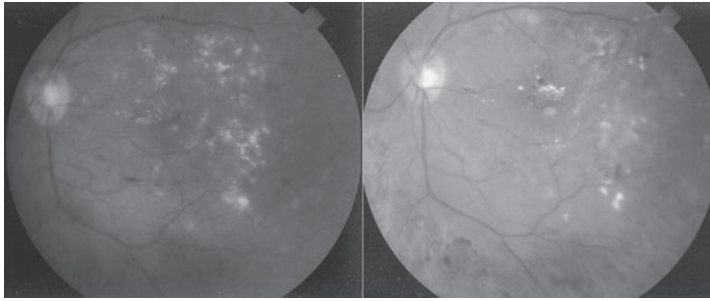
Los estudios clínicos han demostrado la utilidad de la Panfotocoagulación retinal no sólo en etapas en que ya hay desarrollo de neo-vasos, sino también en condiciones previas, en que se han alcanzado niveles de severidad. El detalle acerca de las indicaciones de este tratamiento en dichas condiciones, escapa a los objetivos de este capítulo.

#### Edema Macular

El ETDRS separó el Edema Macular, ya sea focal o difuso, en Edema Macular Clínicamente Significativo (EMCS) y Edema Macular No Clínicamente Significativo (EMNCS). 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.<sup>8</sup> La Foto-coagulación 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 (fig. 4).

El EMCS difuso, hasta hace poco no tenía un tratamiento efectivo. Actualmente, con el advenimiento de la Triamcinolona intravítrea, como tratamiento de este tipo de edema, se han logrado mejorías espectaculares en la disminución del edema





**Figura 4:** Fotografías de ojo izquierdo que muestran el aspecto clínico de un paciente antes y después de ser sometido a una fotocoagulación focal, por edema macular clínicamente significativo. Obsérvese la disminución de los exudados lipídicos, a la derecha, meses después del tratamiento.

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 principal efecto secundario la hipertensión ocular, así como también, riesgo de complicaciones severas aunque poco frecuentes. Una segunda alternativa de tratamiento, es la vitrectomía con extirpación de la hialoides posterior del humor vítreo y, en algunos casos, incluso de la membrana limitante interna de la retina. Esta alternativa es válida cuando puede evidenciarse un componente traccional sobre la retina, que está influyendo sobre el edema, y es más controvertida cuando éste no existe.

Por último, el uso de drogas bloqueadoras del VEGF, administradas como inyecciones intravítreas, y que disminuyen la permeabilidad vascular retinal, están comenzando a ser estudiadas para el manejo del edema macular diabético, y pueden constituirse en una herramienta terapéutica importante en el futuro.

Es importante recalcar que, de acuerdo a los estudios mencionados, el tratamiento del EMCS focal está orientado en la gran mayoría de los casos a disminuir el riesgo de pérdida de visión (conservar la agudeza visual previa al tratamiento) y, sólo 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

El tratamiento quirúrgico de la Retinopatía Diabética ha experimentado un gran desarrollo en los últimos años, permitiendo tratar y recuperar con visión útil a pacientes cuyos ojos eran considerados casos perdidos antes de que las nuevas técnicas estuvieran disponibles. No debemos perder de vista que, a pesar de los avances, ésta sigue siendo una cirugía altamente compleja, con importante morbilidad potencial, la cual, puede llegar a ocasionar la pérdida total de la visión, o del globo ocular.

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.

Las principales situaciones patológicas que hacen planteable el tratamiento quirúrgico de la Retinopatía Diabética son:

- a) La presencia de Hemorragia en el Humor Vítreo o por delante de la retina, que no se reabsorben e impiden el

tratamiento con láser.

- b) El desarrollo de Desprendimiento Retinal.
- c) La progresión del crecimiento de neovasos retinales a pesar del tratamiento con láser.
- d) El desarrollo de algunas complicaciones maculares secundarias a la tracción del tejido fibrovascular
- e) Algunas otras complicaciones severas en la evolución de la enfermedad.

### Criterios Sugeridos por la Academia Americana de Oftalmología para el Seguimiento y Derivación de los pacientes Diabéticos

Los pacientes con Diabetes tipo I raramente tienen retinopatía durante los primeros cinco años después del diagnóstico y, por lo tanto, su evaluación oftalmológica no es necesaria hasta entonces. Por el contrario, los pacientes con Diabetes tipo II habitualmente tienen retinopatía establecida al momento del diagnóstico y, por ende, deben tener un examen oftalmológico cuando éste se realiza. Las pacientes mujeres tienen un riesgo particularmente importante de progresión de su retinopatía durante el embarazo. Se recomienda un examen oftalmológico durante el primer trimestre y después a discreción del oftalmólogo.

De acuerdo a la severidad de la retinopatía los criterios de control oftalmológico son los siguientes<sup>9</sup>:

Anormalidad Retinal	Seguimiento Sugerido
Normal	Anual
RDNP leve	Cada 9 meses
RDNP moderada	Cada 6 meses
RDNP severa	Cada 4 meses
EMCS	Cada 2 a 4 meses
RDP	Cada 2 a 3 meses



Es importante tener en mente que, para la clasificación de la Retinopatía, es esencial una evaluación por el especialista y, por ello, la frecuencia de los controles deberá ser indicado por éste. El médico no-oftalmólogo responsable del cuidado de un paciente diabético debe enfatizarle la necesidad de su control anual oftalmológico, y será luego el oftalmólogo quien le indique la oportunidad de su siguiente control. La percepción de disminución visual, ya sea brusca o paulatina, experimentada por un paciente diabético en control, debe también alertar al médico tratante de la necesidad de una evaluación oftalmológica a la brevedad.

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. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis Is Less Than 30 Years. Arch Ophthalmol. 1984 Apr;102(4):520-6.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis Is 30 or More Years. Arch Ophthalmol. 1984 Apr;102(4):527-32.
3. Organización Panamericana de la Salud (OPS), "La diabetes en las Américas", Boletín Epidemiológico, Vol. 22, No. 2,

pp. 1-3, año 2001

4. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991 May;98:823-33
5. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991 May;98:766-85
6. Progression of Retinopathy with Intensive versus Conventional Treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Ophthalmology 1995;102:647-661
7. Photocoagulation Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy. Clinical Application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) Findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology 88:583-600, 1981
8. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol 1985; 103:1796-1806
9. AAO, Basic and Clinical Sciences Course, Retina 2000-2001

### Lecturas Sugeridas

1. Verdaguer TJ, Retinopatía Diabética. Clasificación, Normas para Pesquisa y

Tratamiento

2. Freeman WR, Practical Atlas of Retinal Disease and Therapy, Second Edition
3. Alvarez NR, Diploma de Actualización en Medicina 1999, Modulo de Diabetes, Diagnostico y Tratamiento de la Retinopatía Diabética.