Retinopatía diabética

José Javier Mediavilla Bravo

Médico de Familia. Centro de Salud Pampliega. Burgos



Actividad acreditada por la Comisión Nacional de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con 3,8 créditos

Test de evaluación disponible en:

www.elmedicointeractivo.com/Documentos/Evaluacion



© SANED 2009

Reservado todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso de los editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.

Capitán Haya, 60. 28020 Madrid. Tel: 91 749 95 00

Fax: 91 749 95 01. saned@medynet.com

Anton Fortuny, 14-16. Edificio B, 2° 2ª.

08950 Esplugues de Llogregat (Barcelona). Tel: 93 320 93 30

Fax: 93 473 75 41. sanedb@medynet.com

Composición y Fotomecánica: Artecomp

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de AstraZeneca.

Retinopatía diabética

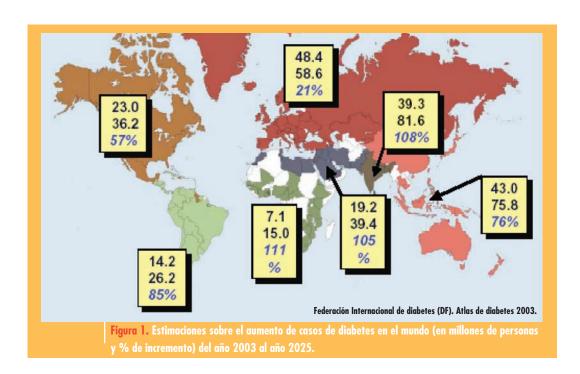
INTRODUCCIÓN	5
Puntos Clave	7
ETIOPATOGENIA	8
Puntos Clave	11
FACTORES DE RIESGO	12
Puntos Clave	14
CLASIFICACIÓN	15
 Niveles de retinopatía diabética según la clasificación de la escala clínica internacional de gravedad de retinopatía 	
diabética • Escala clínica internacional de gravedad del edema macular	
diabético Puntos Clave	
DIAGNÓSTICO	22
Puntos Clave	24
TRATAMIENTO	25
Control glucémico	25
Control de la presión arterial	
Control lipídico	27
Fotocoagulación con láser	27
Vitrectomía	
Nuevas terapias	
Puntos Clave	29
BIBLIOGRAFÍA	30

Introducción

a diabetes mellitus (DM) es definida por la Asociación Americana de Diabetes como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia debida a la disminución de la secreción de insulina, disminución de la acción periférica de la insulina o a ambos mecanismos (1).

La diabetes mellitus afecta aproximadamente al 5-10% de la población europea, habiendo triplicado su prevalencia en los últimos 20 años. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se prevé un incremento de las tasas de diabetes del 122% a escala mundial en los próximos años, con lo que se estima que existirán cerca de 300 millones de personas afectadas en el año 2025 en todo el mundo, 366 millones en 2030 y más de tres millones de diabéticos en nuestro país (2,3) (Figura 1).

Las personas con diabetes mellitus desarrollan complicaciones agudas y a largo plazo, tanto microvasculares –lesiones oculares, insuficiencia renal, amputaciones–, como macrovasculares –enfermedades cardiovasculares–, en las que la intensidad y duración de la hiperglucemia no son los únicos factores determinantes en su génesis y progresión, sino que en su desarrollo intervienen también



otros factores de riesgo como son la hipertensión arterial, la dislipemia y el tabaquismo.

El aumento de la prevalencia de la diabetes, junto con la asociación de sus múltiples complicaciones que afectan negativamente a la salud y calidad de vida de las personas que la padecen, hace que sea uno de los principales problemas de salud a nivel mundial con un impacto socioeconómico muy elevado.

Un buen control de la DM y del resto de factores de riesgo han demostrado ser capaces de disminuir la incidencia de las complicaciones, por ello el tratamiento del paciente diabético debe realizarse mediante un abordaje integral del conjunto de factores de riesgo presentes y no sólo establecer el objetivo de disminuir las cifras de glucemia plasmática.

De una de las complicaciones microvasculares de la diabetes, principal manifestación del compromiso ocular en las personas con diabetes, la retinopatía diabética, vamos a hablar en esta monografía.

La retinopatía diabética (RD) es una microangiopatía progresiva que se caracteriza por lesiones y oclusión de vasos retinianos pequeños en personas con diabetes mellitus. Constituye la complicación microvascular más frecuente en los diabéticos y en la actualidad es la principal causa de deficiencia visual y ceguera en personas entre los 20 y 74 años en los países desarrollados. Su incidencia aumenta con la duración de la enfermedad, de tal manera que después de 20 años de evolución prácticamente la totalidad de personas con diabetes tipo 1 y aproximadamente un 60% de los diabéticos tipo 2 presentan algún grado de retinopatía (4). Una persona con diabetes tiene de 20 a 40 veces más probabilidades de quedarse ciego que un no diabético, cifra que aumenta considerablemente si se incluye solo a diabéticos tipo 1. En el Wisconsin Epidemiologyc Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) (5), el 3,6% de los pacientes con diabetes tipo 1 y el 1,6% de los pacientes con diabetes tipo 2 son ciegos reconocidos legalmente.

Aunque en nuestro país se han desarrollado pocos estudios poblacionales, la prevalencia de retinopatía oscila entre el 25,8% en población diabética atendida en Centros de Salud de Pamplona (6) y el 51,4% de los diabéticos escogidos aleatoriamente en un área hospitalaria de Sevilla (7). El mayor control de los pacientes diabéticos ejercido en los últimos años, y la existencia de nuevos criterios diagnósticos de diabetes, nos permite observar una mejoría de estos datos. Así en un estudio realizado en el área de Reus (Tarragona) se ha observado un descenso de la prevalencia de retinopatía diabética desde el 39,41% en un estudio realizado en el año 1993 hasta un 27,55% en 2005 (8).

Puntos Clave

- Las personas con diabetes desarrollan complicaciones agudas y crónicas (macrovasculares y microvasculares) en las que la intensidad y duración de la hiperglucemia no son los únicos factores determinantes en su génesis y progresión, sino que intervienen otros factores de riesgo como son la hipertensión, la dislipemia, el tabaquismo, etc.
- La retinopatía diabética es una complicación microvascular crónica específica de la diabetes que afecta a los vasos de la retina.
- La retinopatía diabética es la principal causa de deficiencia visual y ceguera en las personas de entre 20 y 74 años en los países desarrollados.

Etiopatogenia

a RD es la manifestación en la retina de la microangiopatía diabética. Aunque su causa exacta es desconocida, la retinopatía se relaciona con la hiperglucemia, con la duración de la diabetes y su incidencia y gravedad se reducen con un buen control metabólico de la glucemia. Así, el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (9) realizado en diabéticos tipo 1 demostró que el tratamiento intensivo con insulina (HbA1c media 7,9%) redujo un 76% la incidencia de nuevos casos de retinopatía comparado con la terapia convencional (HbA1c media 9,9%). Similares resultados se encontraron en los diabéticos tipo 2 en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (10) en el que cada 1% de reducción en la HbA1c se asociaba con un 37% de disminución en el desarrollo de la retinopatía.

Aunque la hiperglucemia es el prerrequisito fundamental para la aparición y progresión de la RD, las investigaciones más recientes se han centrado en diversas propuestas que tratan de explicar tanto el desarrollo como la progresión del daño ocular en los pacientes con diabetes (Tabla 1). Estas propuestas se centran en los diversos mecanismos genéticos, anatómicos, hemodinámicos, bioquímicos y hormonales que participan en la patogénesis de esta alteración (11,12):

- Factores genéticos. Aunque la importancia de la hiperglucemia crónica en la patogenia de la retinopatía diabética está fuera de toda duda, los factores genéticos parecen tener un papel importante en el desarrollo de la enfermedad.
- Cambios bioquímicos. La hiperglucemia da lugar a la formación de polioles en la vía del sorbitol y a la glucosilación no enzimática de las proteínas. El exceso de sorbitol intracelular provoca un aumento de la presión osmótica, edema intracelular e hipoxia, mientras que la glucosilación no enzimática de las proteínas lleva a una desnaturalización de ciertas proteínas que ocasiona cambios funcionales.
- Cambios fisiológicos. En la diabetes se producen alteraciones del sistema autónomo que deterioran los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo ocular. Existe una disminución de la velocidad sanguínea motivada por una mayor viscosidad, degeneración de pericitos [Los pericitos son células que envuelven a los capilares de la retina proporcionándoles soporte y actuando como parte de la barrera hematorretinal] y dilatación capilar y venular.

■ Tabla 1

Propuesta sobre mecanismos patogénicos de la retinopatía diabética*

Mecanismo propuesto	Posible modo de acción
Aldosa reductasa	Incrementa la producción de sorbitol y puede causar daños osmóticos o de otro tipo en las células retinianas.
Inflamación	Incrementa la adherencia de los leucocitos al endotelio capilar con lo que se produciría una disminución del flujo sanguíneo y un incremento de la hipoxia. También puede incrementar la rotura de la barrera hematorretiniana y producir edema macular.
Proteín-quinasa C	El incremento de la actividad de la proteína quinasa C que regula al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) hace que se alteren las acciones de éste. La actividad de la proteína quinasa C se incrementa con el diacilglicerol (un mediador de la comunicación celular), el cual aumenta con la hiperglucemia.
Estrés oxidativo	Produce daños enzimáticos y celulares.
Glucosilación no enzimática de las proteínas. Productos avanzados de la glicación (AGE`s)	Se produciría una inactivación enzimática y alteraciones en la estructura de algunas proteínas.
Síntesis de oxido nítrico	Aumento de la producción de radicales libres y aumento de los VEGF.
Factores genéticos	La expresión alterada de factores genéticos puede estar involucrada en la evolución de la enfermedad.
Degeneración de pericitos de los capilares de la retina	Reducen el flujo sanguíneo en la retina e incrementan la hipoxia.
VEGF	Se incrementan por la existencia de hipoxia en la retina y por otros mecanismos. Inducen rotura de la barrera hematorretiniana, producen edema macular, proliferación celular en los capilares de la retina y neovascularización de la misma.

Propuesta sobre mecanismos patogénicos de la retinopatía diabética* (cont.)

Mecanismo propuesto	Posible modo de acción
PEDF	Inhiben la neovascularización. Su disminución en las personas con diabetes puede reducir esta propiedad.
Hormona del crecimiento e insulin- like growth factor-1 (IGF-1)	Intervienen en la actuación de VEGF. Su reducción previene la neovascularización.

^{*} En todos los mecanismos propuestos la hiperglucemia acelera la progresión de la retinopatía diabética.

Modificado de: Frank RN. Diabetic Retinopathy. N Engl J Med 2004;350:48-58.

Igualmente se produce un aumento de la permeabilidad de los vasos que lleva a una salida de plasma y proteínas que ocasionan lesiones endoteliales.

- Cambios hematológicos. Las personas con diabetes presentan cambios en los elementos formes de la sangre y en la viscosidad del plasma. Los hematíes presentan membranas más rígidas debido a la glucosilación no enzimática de las proteínas con lo que pierden la capacidad fisiológica de la deformidad. Esto, unido a un aumento del fibrinógeno, las globulinas y del factor VIII de Von Willebrand, más la disminución de la actividad fibrinolítica, hace que se produzca un estado de hipercoagulación. Los agregados de plaquetas y hematíes tienen dificultad en pasar a través de los capilares, ocasionando los exudados algodonosos, y cuando las oclusiones son en arterias de mayor calibre ocasionan cambios hipóxicos diseminados en la retina.
- Cambios endocrinológicos. Hay evidencias de que en la retinopatía diabética proliferativa existen niveles elevados del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) [Los VEGF promueven la permeabilidad vascular y la angiogénesis in vivo] y disminución del factor de crecimiento derivado del epitelio pigmentario (PEDF) [Estudios experimentales han demostrado que el PEDF inhibe la neovascularización]. El equilibrio en la secreción de estos dos factores es crítico para mantener la anatomía y función normal de los vasos sanguíneos coroideos. El PEDF juega un papel fundamental en el mantenimiento de la arquitectura neuronal de la retina.

Se ha investigado, también sin resultados claros, la función de la hormona del crecimiento en la retinopatía diabética, ya que se ha descrito en mujeres con panhipopituitarismo una resolución espontánea de la misma.

- Cambios anatómicos. En la diabetes se produce un engrosamiento

de la membrana basal de los capilares retinianos secundaria en parte a la degeneración de los pericitos que da lugar a una disminución de la síntesis de fibronectina. Otros aspectos, como los fenómenos de glucosilación que se producen en los diabéticos, podrían engrosar la membrana basal al limitar la actividad catabólica del colágeno y disminuir la proteolisis.

Las alteraciones que llevan a la retinopatía diabética se sucederían en el tiempo de la siguiente manera:

La hiperglucemia produciría alteraciones del metabolismo intracelular lo que conllevaría a un aumento del sorbitol. Esto ocasiona un engrosamiento de la membrana basal endotelial y la pérdida de pericitos que llevaría a dos secuencias de eventos paralelas:

- a) Alteración de la barrera hematorretinal, 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 de la retina, activación de la coagulación en los micro-aneurismas, trombosis intracapilar, obstrucción y cierre capilar. Todo esto es responsable de la producción de isquemia, con el consecuente desarrollo de exudados algodonosos, neovascularización y en último termino complicaciones tales como desprendimiento de retina fraccional, glaucoma y, en definitiva, ceguera. El crecimiento de neovasos, tanto a nivel de la retina como en el iris, se produciría debido a la liberación por parte de la retina isquémica de factores de crecimiento vascular (13).

Puntos Clave

- La causa exacta de la retinopatía diabética es desconocida, pero se correlaciona intensamente con la hiperglucemia, la duración de la diabetes y su incidencia y gravedad se reducen con un buen control metabólico de la glucemia.
- Diversos mecanismos genéticos, anatómicos, hemodinámicos, bioquímicos y hormonales participan en la patogénesis de esta alteración.

l conocimiento de los factores de riesgo es la base fundamental en la prevención de las complicaciones oculares de las personas con diabetes (Tabla 2).

Edad

El riesgo de presentar RD es muy bajo antes de la pubertad, independientemente de la duración de la diabetes. A partir de los 13 años aumenta la frecuencia y gravedad de la enfermedad.

Sexo

En diabéticos tipo 1 con diez o más años la retinopatía es más frecuente en varones que en mujeres con similar duración de la enfermedad. En sujetos adultos no hay diferencias significativas en cuanto al sexo en la incidencia o prevalencia de esta complicación.

Tahla 2

Factores de riesgo para la retinopatía diabética identificados en estudios epidemiológicos o de cohortes

Factores de riesgo con evidencia consistente

- Duración de la diabetes
- Hiperglucemia/Valor de HbA1c
- Hipertensión
- Hiperlipidemia
- Embarazo
- Nefropatía/Proteinuria

Factores de riesgo con menor evidencia

systematic review. JAMA 2007;298:902-16.

- Obesidad
- Tabaquismo
- Alcohol
- Inactividad física

Modificada de: Mohamed Q, Gillies MG, Wong TY. Management of diabetic retinopathy. A

Raza

Algunos estudios han encontrado una mayor gravedad en la retinopatía diabética con mayor pérdida visual en personas de raza negra, respecto a los blancos.

• Tiempo de evolución de la diabetes

Es el principal factor de riesgo relacionado con la prevalencia y gravedad de la RD. En los diabéticos tipo 1, después de 5 años de evolución de la enfermedad, el 23% presenta retinopatía, a los 10 años ese porcentaje se eleva hasta el 60%, alcanzando el 80% en pacientes de más de 15 años de evolución (14). En las personas con diabetes tipo 2, más del 60% presenta algún grado de retinopatía a los 20 años de evolución.

Control metabólico

El control metabólico es de crucial importancia para prevenir la aparición o evitar la progresión de la RD. Diversos estudios epidemiológicos han observado una relación consistente entre los niveles de HbA1c y la incidencia de RD. Estas observaciones han sido confirmadas por diversos ensayos clínicos. Los estudios DCCT (9) en diabéticos tipo 1 y el UKPDS (10) en diabéticos tipo 2 mostraron una clara asociación entre la hiperglucemia y la presencia y progresión de la RD.

Hipertensión arterial

Diversos ensayos clínicos han demostrado que un estricto control de la presión arterial es un importante factor de riesgo modificable para evitar la incidencia y progresión de la RD. En el UKPDS (15) después de 9 años de seguimiento los diabéticos hipertensos randomizados a un control intensivo de la presión arterial (PA <150/<85 mmHg) presentaron un 34% de reducción en la progresión de la RD, un 47% de reducción en el deterioro de la agudeza visual y un 35% de reducción en la necesidad de fotocoagulación con láser, frente a aquellos con un control convencional (PA <180/<105 mmHg). En un grupo de 480 diabéticos tipo 2 normotensos incluidos en el estudio ABCD (16), el control intensivo de la presión arterial (128/75 mmHg versus 137/81 mmHg) tras 5,3 años de seguimiento produjo una reducción de la progresión de la retinopatía diabética.

Dislipemia

Algunos estudios observacionales han sugerido que la dislipemia aumenta el riesgo de presentar RD y particularmente edema macular diabético (17).

• Embarazo

El embarazo es un factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la RD (18). Las mujeres diabéticas embarazadas requieren controles de fondo de ojo más frecuentes.

Nefropatía

La retinopatía y la nefropatía se asocian frecuentemente y están muy relacionadas entre sí. La nefropatía diabética puede provocar alteraciones bioquímicas que favorezcan el desarrollo de la RD. La proteinuria es un indicador de riesgo para el desarrollo de la RD proliferativa (19).

Tabaco

La relación entre tabaquismo y RD no está totalmente establecida aunque las investigaciones más recientes encuentran un claro efecto adverso del tabaco en la RD. Klein (20), en una revisión epidemiológica del tema, encontró datos que sugerían esta relación, aunque su estudio no alcanzara la significación estadística. Probablemente el tabaco reduzca el flujo sanguíneo retiniano creando un entorno hipoxémico (21).

ı Puntos Clave

- El conocimiento de los factores de riesgo para la aparición y progresión de la retinopatía diabética es fundamental para prevenir o retrasar la progresión de las complicaciones oculares de las personas con diabetes.
- El tiempo de duración de la diabetes se relaciona con la prevalencia y gravedad de la retinopatía diabética.
- El control metabólico es de crucial importancia para prevenir la aparición o evitar la progresión de la retinopatía diabética.
- Un estricto control de la presión arterial ha demostrado evitar la incidencia y progresión de la retinopatía diabética.

Clasificación

e han propuesto diversas clasificaciones para reflejar la evolución natural de la RD. La mejor de ellas, basada en la evaluación periódica del fondo de ojo, es la clasificación modificada del Airlie House utilizada en el estudio Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS (22). Esta clasificación, excelente herramienta en el campo de la investigación, está basada en la graduación de estereofotografías de 7 campos, cuenta con trece niveles de gravedad creciente y ha sido validada por la Academia Americana de Oftalmología. Esta escala tiene valor pronóstico para la progresión de la enfermedad y la aparición de perdida de visión (Tabla 3).

El problema de esta clasificación es su difícil aplicación en la práctica clínica habitual, por lo cual, el Grupo del Proyecto Global de la Retinopatía desarrolló en el año 2002 una nueva escala clínica de gravedad de la RD y del edema macular (23) con la finalidad de facilitar la clasificación en el ámbito clínico y ser válida para todos los profesionales que atienden a las personas con diabetes. Se trata de una clasificación flexible, capaz de reconocer las lesiones oculares importantes con un oftalmoscopio directo, y que permite beneficiarse del control y seguimiento que hoy día nos ofrece la telemedicina (Tablas 4 y 5).

■ Tabla 3

Escala ETDRS de clasificación de la retinopatía diabética (22)

Puntuación ETDRS	Gravedad de la retinopatía
10	Ausente
20	Solo microaneurismas
35	RDNP leve
43	RDNP moderada
47	RDNP moderadamente grave
53	RDNP muy grave
61,65 71,75 81,85	RDP

RDNP: retinopatía diabética no proliferativa. RDP: retinopatía diabética proliferativa

ı Tabla 4

Escala clínica internacional de gravedad de la retinopatía diabética (23)

Nivel de severidad propuesto	Hallazgos en oftalmoscopia con dilatación
Sin retinopatía aparente	Sin alteraciones
Retinopatía diabética no proliferativa leve	Solo microaneurismas
Retinopatía diabética no proliferativa moderada	Más que solo microaneurismas pero menos que retinopatía diabética no proliferativa severa
Retinopatía diabética no proliferativa severa	 Cualquiera de lo siguiente: Más de 20 hemorragias retinianas en cada uno de los cuatro cuadrantes Tortuosidad (arrosariamiento) venosa en dos o más cuadrantes. Anormalidades microvasculares intrarretinianas prominentes en uno o más cuadrantes. y sin signos de retinopatía proliferativa.
Retinopatía diabética proliferativa	Uno o más de los siguientes: - Neovascularización. - Hemorragia vítrea o prerretiniana.

NIVELES DE RETINOPATIA DIABETICA SEGUN LA CLASIFICACIÓN DE LA ESCALA CLÍNICA INTERNACIONAL DE GRAVEDAD DE RETINOPATÍA DIABÉTICA (23)

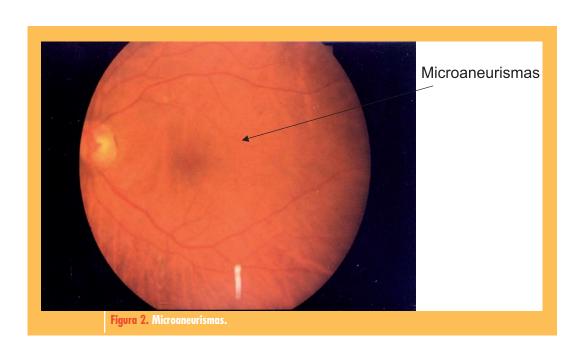
- Sin retinopatía aparente. No se aprecian anomalías clínicas al explorar el fondo de ojo. Se basa en el hecho de que, aunque pueden existir datos angiográficos de RD, clínicamente no se encuentran alteraciones.
 - Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP):
- RDNP leve. En este nivel se incluyen la existencia de microaneurismas. Los microaneurismas son los signos oftalmológicos más precoces y característicos. Son de color rojizo, redondos y suelen aparecer en el polo posterior, especialmente en el área macular y temporal a la misma. Su número varía y suelen aumentar con la progresión de la enfermedad (Figura 2).
- RDNP moderada. Incluye cualquier lesión adicional a los microaneurismas (hemorragias retinianas en mancha o en llama, tortuosidades vasculares, exudados o edema retiniano). Las hemorragias intrarretinianas son consecuencia de la rotura de los microaneurismas, capilares alterados o anomalías microvas-

I Tabla 5

Escala clínica internacional de gravedad del edema macular diabético (23)

Nivel de gravedad del edema macular diabético	Hallazgos de la oftalmoscopia bajo midriasis*
Edema macular aparentemente ausente	No hay engrosamiento de retina ni exudados en el polo posterior.
Edema macular aparentemente presente	Aparente engrosamiento de la retina o exudados duros en el polo posterior.
Edema macular presente	 Leve: engrosamiento de la retina o exudados duros en el polo posterior pero alejados del centro de la retina. Moderado: engrosamiento de la retina o exudados duros en el polo posterior cercanos al centro de la mácula sin compromiso del centro. Severo: engrosamiento de la retina o exudados duros en el polo posterior con compromiso de la mácula

^{*}Los exudados duros son un signo de edema macular diabético (EMD). El EMD se define como engrosamiento retiniano y requiere observación tridimensional que se haga a través de la pupila dilatada usando lámpara de hendidura con una lente accesoria.



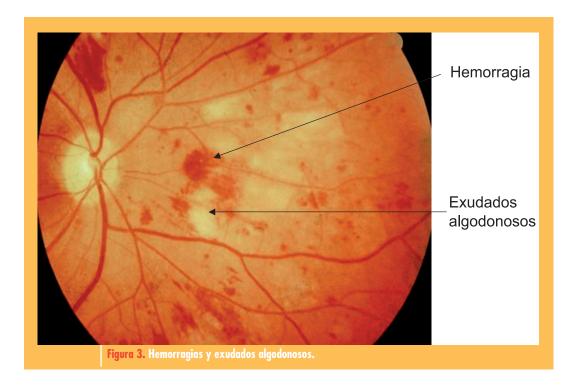
culares intrarretinianas (AMIR). Pueden ser superficiales y profundas, adoptando la forma del espacio extracelular que ocupan.

Los exudados duros son la consecuencia del edema crónico de la retina. Son depósitos de lípidos y proteínas séricas, como consecuencia de la alteración de la barrera hematorretiniana que deja pasar sustancias a través de la pared alterada de los microaneurismas y vasos sanguíneos. Aparecen como depósitos blanco amarillentos, con límites irregulares, pero precisos. Cuando estos exudados se hacen permanentes se organizan en placas duras hasta formar una cicatriz compacta, que si afecta a la mácula provoca déficit permanente e importante de la agudeza visual.

Los exudados blandos o nódulos algodonosos son redondeados. De bordes imprecisos, se localizan superficialmente en la capa de fibras nerviosas de la retina. Son de aspecto blanquecino y suelen aparecer cerca del nervio óptico. Los nódulos algodonosos no son patognomónicos de la RD pudiendo aparecer también en la retinopatía hipertensiva, lupus, SIDA y otras patologías (Figura 3).

Las tortuosidades venosas son vénulas retinianas con zonas sucesivas de dilatación y estenosis que toman una apariencia característica de salchicha o rosario.

- RDNP severa. Incluye ojos sin datos de RD proliferativa con una o más de estas características:
 - Más de 20 hemorragias en cada uno de los cuatro cuadrantes.
 - Tortuosidad (arrosariamiento) en al menos dos o más cuadrantes.



 Anormalidades microvasculares intrarretinianas prominentes en uno o más cuadrantes.

Las anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) son alteraciones patológicas de la red capilar en forma de segmentos vasculares intrarretinales delicados y tortuosos (Figura 4). Aparecen como respuesta a la isquemia retiniana focal y se sitúan alrededor de zonas de no perfusión.





Figura 4. Anomalías microvasculares intrarretinianas.

cluye los ojos con neovascularización (independientemente de su extensión o localización) o con hemorragias vítrea o prerretiniana (Figura 5).

Los neovasos son capilares que se acompañan de un tejido fibrovascu-

lar que les sirve de soporte y que no presentan uniones estrechas entre sus células endoteliales. Aparecen como respuesta a la isquemia, entre la zona de perfusión y no perfusión.

ESCALA CLÍNICA INTERNACIONAL DE GRAVEDAD DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO (23)

La maculopatía diabética altera la estructura y función de la mácula por diver-

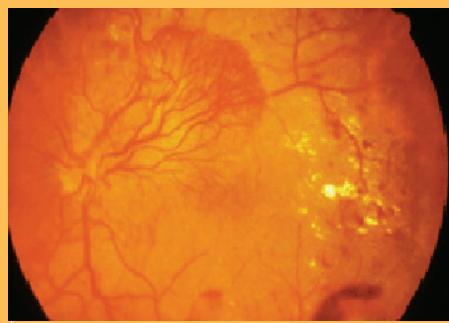


Figura 5. Retinopatía diabética proliferativa.

sos mecanismos. Puede presentarse en cualquier nivel de retinopatía, aunque es más frecuente en las formas más graves. El edema macular se define clínicamente como el engrosamiento retiniano o depósito de exudados duros en un área



del centro de la mácula, pudiendo pasar inadvertido si solo lo exploramos con oftalmoscopio directo (Figura 6).

Con relación al edema macular, la escala clínica internacional se divide en las siguientes categorías:

- Edema macular aparentemente ausente.

No hay engrosamiento de retina ni exudados en el polo posterior.

- Edema macular aparentemente presente. Hay un aparente engrosamiento de la retina o exudados en el polo posterior.

- Edema macular presente. Se divide a su vez en:

- Leve: engrosamiento de la retina o exudados en el polo posterior, pero alejados de la mácula.
- Moderado: engrosamientos o exudados en el polo posterior cercanos al centro de la mácula.
- Severo: engrosamientos o exudados en el polo posterior con compromiso del centro de la mácula.

La denominación de "aparentemente" se toma por ser la más apropiada clínicamente, ya que los nuevos instrumentos de exploración y evaluación de la retina, como la tomografía de coherencia óptica, pueden detectar engrosamientos retinianos que difícilmente se aprecian mediante la evaluación clínica habitual.

Puntos Clave

- La clasificación de la retinopatía diabética más utilizada en estudios de investigación es la empleada en el estudio Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), basada en la graduación de estereofotografias de 7 campos y que cuenta con trece niveles de gravedad creciente. Esta clasificación se encuentra validada por la Academia Americana de Oftalmología y presenta valor pronóstico para la progresión de la enfermedad y la aparición de pérdida de visión.
- En la práctica clínica habitual, para la clasificación de la retinopatía diabética, debido a su mayor sencillez, se utiliza la Escala Internacional de gravedad de la retinopatía y edema macular diabético, desarrollada en el año 2002. La Escala Clínica Internacional de gravedad de la retinopatía diabética incluye tres niveles de bajo riesgo y dos niveles de riesgo significativo. Respecto al edema macular diabético la escala recoge la existencia de tres grados de gravedad, que se establecen según la distancia del engrosamiento retiniano del centro de la mácula.

Diagnóstico

ado que en los estadios iniciales la RD es asintomática y que existen tratamientos beneficiosos para prevenir la progresión de la enfermedad, es muy importante realizar una evaluación ocular en todas las personas con diabetes para tratar de detectar la alteración, y de esta manera poder tomar lo antes posible las medidas necesarias para evitar su progresión.

Para efectuar un correcto diagnóstico en el paciente con retinopatía diabética es básico realizar una exploración oftalmológica completa que incluya determinación de la agudeza visual, examen del polo anterior con lámpara de hendidura, medida de la presión intraocular y examen del fondo de ojo bajo midriasis farmacológica. La exploración oftalmológica nos ayudará, además de a diagnosticar la RD, a descartar patologías oftalmológicas frecuentes en las personas con diabetes como cataratas o glaucoma.

La Asociación Americana de diabetes (ADA) (24) recomienda la realización de examen ocular inicial a todos los adolescentes y adultos con diabetes tipo 1 a partir de los 5 años del comienzo de la enfermedad. En las personas con diabetes tipo 2 la exploración se deberá realizar desde el mismo momento del diagnóstico.

Posteriormente se deberán realizar exploraciones anuales tanto en diabéticos tipo 1 como en diabéticos tipo 2. Un intervalo mayor para estas exploraciones (cada 2-3 años) puede ser considerado si se presentan una o más revisiones normales. En diabéticos en los que se aprecie progresión de la retinopatía los exámenes serán más frecuentes.

Las mujeres diabéticas que deseen quedarse embarazadas, deberán realizarse un examen ocular inicial antes del embarazo y sucesivos exámenes durante el mismo. Todas las mujeres con diabetes que deseen quedarse embarazadas deben ser informadas del riesgo de desarrollar o acelerar la progresión de la RD (Tabla 6).

La oftlamoscopia directa con oftalmoscopio de mano clásica es una técnica difícil que tiene una sensibilidad baja, del 50%, para detectar la RD.

La oftalmoscopia indirecta con dilatación pupilar, acompañada de biomicroscopia con lente que permita el estudio de la mácula y la periferia de la retina, realizadas por personal entrenado, es el método básico e imprescindible en el examen inicial de todo paciente diabético.

Otra prueba de referencia para la detección y clasificación de la RD es la

Tabla 6

Recomendaciones de cribado de la retinopatía diabética de la Asociación Americana de Diabetes (4)

Personas con diabetes	Primera exploración	Seguimiento*
Diabetes mellitus tipo 1	Entre tres y cinco años del diagnóstico en pacientes con edad igual o superior a 10 años	Anual
Diabetes mellitus tipo 2	En el mismo momento del diagnóstico	Anual
Embarazo en persona con diabetes	Antes de la concepción y en el primer trimestre	Dependiendo del resultado de la exploración realizada en el primer trimestre

^{*}Se puede considerar exploraciones menos frecuentes (2-3 años) si una o más exploraciones realizadas son normales. La aparición de lesiones requiere revisiones más frecuentes.

fotografía del fondo del ojo a color, estereoscópica de 7 campos con midriasis. Esta técnica es precisa y reproductible, pero es muy costosa y requiere personal entrenado tanto en su realización como en su interpretación.

En programas de detección sistemática, aunque no son sustitutivas de un examen oftalmológico completo, se pueden emplear las imágenes retinianas tomadas por cámaras no midriáticas, que aunque presentan limitaciones en algu-

nos pacientes de edad, con cataratas o miosis, pueden ser útiles tanto en atención primaria como hospitalaria, ya que nos discriminaría al menos qué pacientes realmente requieren la asistencia por un oftalmólogo y cuáles no (Figura 7). Las imágenes deben ser interpretadas por personal entrenado, alcanzándose de esta forma cifras de un 80% de sensibilidad y un 95% de especificidad. Esta técnica sencilla, coste-efectiva, segura y cómoda para el pa-



ciente, presenta algunas ventajas sobre la oftalmoscopia con dilatación, como son la de evitar la dilatación pupilar, facilitar asistencia oftalmológica a pacientes alejados de centros hospitalarios y evitar desplazamientos, disminuir las listas de espera, independizar los tiempos de realización y valoración de las mismas, proporcionar archivos duraderos, y permitir una clasificación por estadios de la retinopatía diabética con un margen amplio de confianza.

Una vez realizada la exploración del fondo de ojo, y si se ha constatado la existencia de RD, deberemos practicar exploraciones complementarias en función de los hallazgos y la gravedad de las lesiones. Así podremos realizar estudios complementaros mediante técnicas como la angiografía fluoresceínica, que nos informará sobre el estado del árbol vascular, o técnicas no invasivas, como la tomografía de coherencia óptica que es de gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento del edema macular, y la ecografía ocular de gran valor en aquellos casos en que los medios oculares no sean transparentes (25).

Puntos Clave

- Una correcta exploración oftalmológica de la persona con diabetes debe incluir la determinación de la agudeza visual, el examen del polo anterior con lámpara de hendidura, la medida de la presión intraocular y el examen del fondo de ojo bajo midriasis farmacológica.
- Se recomienda la realización de exámenes oculares a todos los adolescentes y adultos con diabetes tipo 1 a partir de los 5 años del comienzo de la hiperglucemia.
- Se recomienda realizar exploraciones a todas las personas con diabetes tipo 2 desde el mismo momento de su diagnóstico.
- La periodicidad de los exámenes sucesivos dependerá de los resultados de las exploraciones realizadas con anterioridad.

Tratamiento

I tratamiento de la RD comienza por lograr que la persona con diabetes tome conciencia de su enfermedad, de sus riesgos potenciales, de la necesidad de acudir a los controles periódicos recomendados y de cumplir con los tratamientos instaurados.

CONTROL GLUCÉMICO

Actualmente el tratamiento médico más efectivo de la RD es el control glucémico.

El estudio DCCT (9), en el que se incluyeron 1.441 pacientes con diabetes tipo 1 que fueron randomizados a recibir terapia intensiva o terapia convencional para reducir su glucemia, demostró tras un seguimiento medio de 6,5 años, una reducción de la incidencia de la retinopatía diabética en las personas con diabetes que recibieron tratamiento intensivo (HbA1c media de 7,2%) del 76%, y una reducción de la progresión del 54% frente a aquellas que recibieron tratamiento convencional (HbA1c media del 9,1%). En diabéticos tipo 2, el estudio UKPDS (10) obtuvo similares resultados de tal manera que los sujetos que recibieron terapia intensiva presentaron una reducción de eventos microvasculares del 25% y una disminución de un 29% en la necesidad de recibir fotocoagulación.

Las cifras objetivo de control glucémico recomendadas por la Asociación Americana de Diabetes son las de conseguir y mantener valores glucémicos prepandriales entre 70 y 130 mg/dl, glucemia postpandrial por debajo de 180 mg/dl, y valores de Hba1c menores del 7% (24).

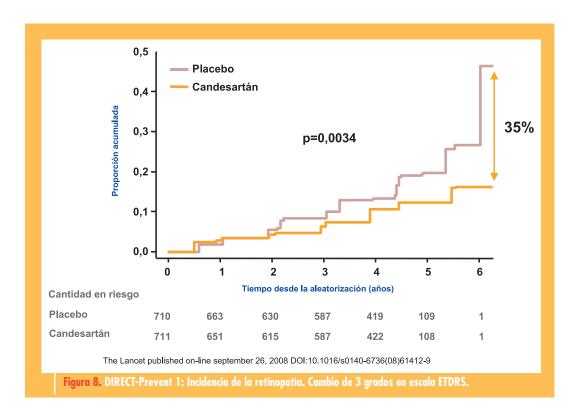
CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

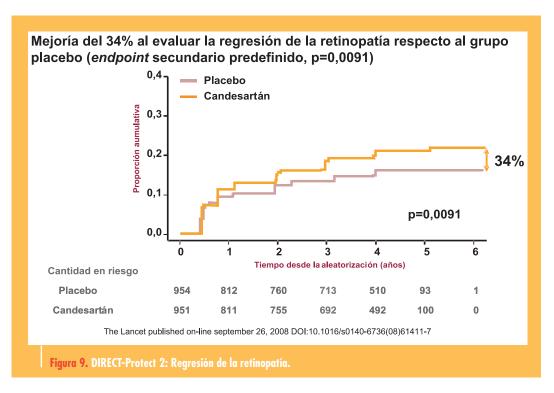
El aumento de la presión arterial podría contribuir al empeoramiento de la RD mediante el incremento del estrés endotelial y la liberación de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), contribuyendo a la alteración de la autorregulación retiniana y a un incremento de la presión de perfusión (26).

Estudios como el UKPDS (15) y el ABCD (16) han demostrado efectos beneficiosos del control intensivo de la presión arterial en la progresión de la retinopatía y la pérdida de visión.

Datos del estudio EUCLID (27) (reducción en 2 años en el grupo tratado con lisinopril de un 50% en la progresión de la RD y de un 80% en la progresión a RD proliferativa) sugieren, aunque con algunas limitaciones (el grupo en tratamiento con lisinopril presentaba cifras inferiores de HbA1c), que los fármacos inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA) pudieran tener un efecto adicional independiente de la bajada de la presión arterial en la progresión de la RD. Sin embargo estos datos sobre los IECA no han sido confirmados por otros estudios como el UKPDS (28) y el ABCD (29).

En los tres estudios que componen el programa Diabetic Retinopathy Candesartan Trial (DIRECT) (30) recientemente publicados, se evalúa el papel del antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II) candersartán, sobre la prevención, la regresión y la progresión de la RD, encontrándose un efecto favorable del fármaco en comparación con placebo sobre el nivel de la retinopatía. En diabéticos tipo 1 normoalbuminúricos y normotensos, candesartán redujo la incidencia de retinopatía en un 18% (p=0,0508) cuando se valoraba el aumento de dos pasos en la escala ETDRS de retinopatía, y una disminución del 35% (p=0,003) cuando se valoraba un aumento de al menos tres pasos (Figura 8), sin demostrarse ningún efecto significativo en cuanto a la progresión de la retinopatía. En diabéticos tipo 2, candesartán produjo una reducción significativa de la progresión de la RD del 13% y una mejora de la regresión de la retinopatía del 34% (p=0,009) frente a los tratados con placebo (Figura 9) (31,32).





La Asociación Americana de Diabetes recomienda como cifras objetivo de presión arterial a alcanzar y mantener en personas con diabetes, cifras inferiores a 130/80 mmHg (24).

CONTROL LIPÍDICO

La elevación de los niveles de lípidos se asocia con la presencia de exudados duros en la RD.

Un pequeño estudio realizado en pacientes con edema macular y dislipema ha hallado una disminución estadísticamente significativa en la reducción de exudados duros en diabéticos tratados con atorvastatina, aunque no encontró significación en cuanto a la pérdida de agudeza visual (33). Otro estudio ha demostrado que simvastatina puede retrasar la progresión de la retinopatía en diabéticos con dislipemia (34). De todas formas, son necesarios estudios más amplios para determinar el efecto de las estatinas en la prevención y progresión de la RD.

FOTOCOAGULACIÓN CON LÁSER

La fotocoagulación con láser es el tratamiento principal de la RD. Tiene como finalidad destruir el tejido hipóxico enfermo con un rayo de luz concentrado que produce calor intenso. Al quedar destruida la retina isquémica, ésta sería incapaz de producir el factor de crecimiento vascular endotelial 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. Puede evitar en muchos casos la progresión de la enfermedad y la necesidad de llegar a la cirugía.

Su eficacia ha sido demostrada en numerosos estudios, como el Diabetic Retinopathy Study (35), en el que 1.758 pacientes fueron asignados a recibir una panfotocoagulación en un ojo. En los pacientes tratados se redujo un 50% la pérdida severa de visión. El estudio ETDRS (36) demostró, en pacientes con edema macular clínicamente significativo que recibieron fotocoagulación con láser, una disminución de la pérdida visual moderada de un 50% o superior, junto a un aumento de la posibilidad de obtener una pequeña mejoría visual.

Aunque el tratamiento no es inocuo, ya que se ha visto que los pacientes sometidos a panfotocoagulación pueden experimentar pérdida de una o dos líneas de visión, disminución de la visión de colores, de la visión nocturna y del campo visual, la panfotocoagulación con láser está claramente indicada en casos avanzados de retinopatía no proliferativa severa, en retinopatía proliferativa, y en los casos en los que el edema macular diabético amenace la fóvea por su proximidad a ésta (Tabla 7).

VITRECTOMÍA

La vitrectomía consiste en un procedimiento quirúrgico que implica remover la sangre y/o las tracciones vitreorretinianas en la parte posterior de

Indicaciones del tratamiento con láser según el nivel de gravedad de la retinopatía diabética

Nivel de retinopatía diabética	Panfotocoagulación con láser
No proliferativa Leve Moderada Grave Muy grave	No No Considerar Considerar
Proliferativa Sin características de alto riesgo Con características de alto riesgo Avanzada	Considerar Panfotocoagulación Si los medios lo permiten
Edema macular Con edema macular Con edema macular clínicamente significativo	No Focal o en rejilla

la hialoides, mejorando tanto el edema macular como en ocasiones la visión.

Este procedimiento indicado tempranamente debe realizarse en caso de hemorragia vítrea que no se reabsorbe espontáneamente, cuando exista desprendimiento de retina que comprometa o afecte a la mácula, en retinopatía proliferativa que no responda al tratamiento con panfotocoagulación con láser y cuando el edema macular no responde al tratamiento con láser y presente signos de tracción vítreo-macular (26).

NUEVAS TERAPIAS

Corticoides intravítreos

Los corticoides son potentes inhibidores del VEGF, factor que incrementa la permeabilidad vascular y la angiogénesis presentes en la RD.

Terapias anti VEGF

Diversas drogas, como pegaptanib, ranibizumab y bevacizumab, actúan mediante el bloqueo del principal agente de la proliferación de vasos y permeabilidad vascular, mejorando el pronóstico del edema macular.

Inhibidores de la Protein Kinasa C

La hiperglucemia produce una activación de la isoenzima Protein Kinasa C (PKC), lo que conduce un aumento del espesor de la membrana basal y cambios en la permeabilidad y en el flujo sanguíneo de los vasos retinianos. Fármacos como el ruboxistaurin inhiben la encima PKC, reduciendo de esta manera las complicaciones microvasculares en los pacientes con diabetes.

Puntos Clave

- Un adecuado control de la hiperglucemia, de la presión arterial, de la dislipemia y de la función renal, han demostrado ser beneficiosos para prevenir o retrasar la progresión de la retinopatía diabética.
- La fotocoagulación con láser es el tratamiento principal de la retinopatía diabética.
- Nuevos horizontes terapéuticos se han abierto en el tratamiento de la retinopatía diabética con la aparición de fármacos anti VEGF, inhibidores de la PKC, y la aplicación de corticoides intravítreos.

Bibliografía

- (1) American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004;27:S5-S10.
- (2) King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998;21:1414-31.
- (3) Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-53.
- (4) Fong D, Aiello Ll, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Caballerano JD, et al. Retinopathy in diabetes. Diabetes Care 2004;27(suppl 1):84S-87S.
- (5) Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy: findings from the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Int Ophthalmol Clin 1987;27:230-8.
- (6) Goldaracena MB, Escudero JM, Arrondo A, Vilarubia A, Aramendia V, Iturralde R. Prevalencia de retinopatía diabética en una población diabética registrada en atención primaria. Arch Soc Esp Oftalmol 1998;73:203-8.
- (7) Flores CM, Castellanos M, Piñero A. Retinopatía diabética. Situación en nuestra área hospitalaria. Arch Soc Esp Oftalmol 1996;71:65-72.
- (8) Romero P, Fernández J, Baget M, Méndez I, Salvat M. Epidemiología de la retinopatía diabética en pacientes tipo 2. Cambios observados en una población entre los años 1993 y 2005, tras los nuevos criterios diagnósticos y un mayor control de los pacientes. Arch Soc Esp Oftalmol 2007;82:209-18.
- (9) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-96.
- (10) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas

- or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). Lancet 1998;352:837-53.
- (11) Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004;350:48-58.
- (12) Pereira E. Nuevas perspectivas en Oftalmología. Retinopatía diabética. Barcelona: Glosa SL; 2005.
- (13) Rodrigo N. Retinopatía Diabética. Boletín de la escuela de Medicina 2006;31:92-97.
- (14) Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. Ophthalmology 1998;105:1801-15.
- (15) UK Prospective Diabetes Study Group. Hight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPS 38. BMJ 1998;317:703-13.
- (16) Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. Kidney Int 2002;61: 1086-97.
- (17) Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Moss SE, Folsom AR, Wong TY, et al; ARIC Group. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults whit diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Ophthalmology 2002;129:1225-34.
- (18) Klein Be, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. Diabetes Care 1990;13:34-40.
- (19) Cruikshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy: The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. Opthalmology 1993;100: 862-867.
- (20) Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetes retinopathy. Diabetes Care 1992;15:1875-1891.

- (21) Reichard P. Risk factors for progression of microvascular in the Stockolm Diabetes Intervention Study (SDIS). Diabetes Res Clin Pract 1992;16: 151-156.
- (22) The Diabetic Retinopathy Study Research Group. A modification of the Airlie house classification of diabetic retinopathy (DRS report n° 7). Invest Ophthalmol Vis Sci 1981;21:210-236.
- (23) Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology 2003;110:1677-82.
- (24) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes-2008. Diabetes Care 2008;31(suppl 1):s12-s34.
- (25) Adán S, Navarro R, Mateo C. Retinopatía diabética. En: Gomis R, Rovira A, Feliu JE, Oyarzabal M. Tratado SED de diabetes mellitus. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2007. p 589-602.
- (26) Yam JC, Kwok AK. Update on the treatment of diabetic retinopathy. Hong Long Med J 2007; 13:46-60.
- (27) Chaturverdi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al. EU-CLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. Lancet 1998;351:28-31.
- (28) Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM; UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. Arch Ophthalmol 2004;122:1631-40.
- (29) Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B. Appropriate blood pressure control in NIDDM (ABCD) Trial. Diabetologia 1996;39:1646-54.

- (30) Sjolie AK, Porta M, Parving HH, Bilous R, Klein R; DIRECT Programme Study Group. The Diabetic Retinopathy Candersartan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2005;6:25-32.
- (31) Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Sjølie AK; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DI-RECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo controlled trials. Lancet 2008;372:1394-402.
- (32) Sjølie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DI-RECT. Protect 2): a randomised placebo controlled trial. Lancet 2008;372:1385-93.
- (33) Gupta A, Gupta V, Thapar S. Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2004;137:675-82.
- (34) Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. Diabetes Res Clin Pract 2002;56:1-11.
- (35) The Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings. Diabetic Retinopathy Study (DRS) Report Number 8. Ophthalmology 1981;88:583-600.
- (36) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Ophthalmology 1991;98:766-85.