

Tratamiento de la retinopatía diabética

C. HERNÁNDEZ PASCUAL^a, J. GIRALT JOSA^b
Y R. SIMÓ CANONGE^a

^aGrupo de Investigación en Diabetes y Metabolismo.
Instituto de Investigación. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Barcelona. España.

^bServicio de Oftalmología. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Barcelona. España.

TREATMENT OF DIABETIC RETINOPATHY

Diabetic retinopathy (DR) is the main cause of blindness in the working-age population in industrialized countries. Laser photocoagulation remains the main therapeutic weapon to avoid progression of DR but this treatment is less effective when there is a delay in indication and is not free of adverse effects. Therefore, a standardized screening strategy is essential to identify patients in the initial stages of DR and to indicate timely photocoagulation. In patients with highly advanced DR, vitrectomy should be performed. This procedure requires the presence of an expert ophthalmologist, is expensive, and has a high failure rate. Therefore, new techniques, based on knowledge of the pathophysiology of the disease, are required. Drugs to block both the metabolic pathways related to hyperglycemia (e.g. protein kinase C inhibitors) and hypoxia-induced angiogenesis (e.g. anti-vascular endothelial growth factor [VEGF] agents) are currently being tested. These drugs will undoubtedly provide a new perspective in the treatment of DR.

Key words: Diabetic retinopathy. Diabetic macular edema. Photocoagulation. Vitrectomy. Angiogenesis.

La retinopatía diabética (RD) es la principal causa de ceguera en población de edad laboral en los países industrializados. La fotocoagulación con láser continúa siendo la principal arma terapéutica para evitar la progresión de la RD, pero pierde efectividad cuando se indica demasiado tarde, y no está exenta de efectos secundarios. Por tanto, es indispensable seguir una estrategia de cribado estandarizada para poder identificar a los pacientes en estadios iniciales e indicar, en el momento oportuno, la fotocoagulación. En casos de RD muy avanzada deberá practicarse la vitrectomía, que requiere la presencia de un oftalmólogo experto, es cara y presenta un elevado índice de fracasos. Por ello, es necesario el desarrollo de nuevos tratamientos basados en el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad. En este sentido, se están ensayando fármacos para bloquear tanto las vías metabólicas relacionadas con la hiperglucemia (p. ej., inhibidores de la PKC), como la angiogénesis inducida por la hipoxia (p. ej., agentes anti-VEGF) que, sin duda, proporcionarán una nueva perspectiva en el tratamiento de la RD.

Palabras clave: Retinopatía diabética. Edema macular diabético. Fotocoagulación. Vitrectomía. Angiogénesis.

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética (RD) es la principal causa de ceguera en población de edad laboral en los países industrializados. El estudio epidemiológico de Wisconsin reveló que a los 15 años del diagnóstico, el 98% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y el 78% de los que presentaban diabetes mellitus tipo 2 tenían RD^{1,2}. Durante el mismo período, el 33% de los pacientes con diabetes tipo 1 y el 17% de los pacientes con diabetes tipo 2 presentarán retinopatía diabética proliferativa (RDP), la principal causa de ceguera en los pacientes con diabetes tipo 1. La gran mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 no desarrollará RDP, sino que es mucho más frecuente la evolución hacia el edema macular (EMD)³. Se ha comunicado que la incidencia de EMD en los pacientes con diabetes tipo 2 puede llegar a casi el 40% en un período de seguimiento de 10 años. Por el contrario, en los pacientes con diabetes tipo 1, la incidencia de EMD durante el mismo período se ha cifrado en un 20%³. Dada la mayor prevalencia de la diabetes tipo 2 (> 90%), el EMD representa la principal causa de disminución de la agudeza visual y ceguera, no sólo en los pacientes con diabetes tipo 2, sino en la diabetes en general⁴.

Correspondencia: Dra. C. Hernández Pascual.
Grupo de Investigación en Diabetes y Metabolismo.
Instituto de Investigación. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: crhernan@ir.vhebron.net

El buen control de la glucemia y de la presión arterial son esenciales para prevenir o retardar la progresión de la RD. Sin embargo, los objetivos terapéuticos son difíciles de alcanzar y, en consecuencia, la RD se presentará en una elevada proporción de pacientes. El tratamiento con fotocoagulación con láser de argón se introdujo en los años sesenta y, en la actualidad, continúa siendo la principal arma para evitar la progresión de la RD. El problema es que, en muchos casos, el tratamiento con fotocoagulación pierde efectividad porque se indica demasiado tarde. Por tanto, desde el punto de vista terapéutico, es indispensable identificar a los pacientes en estadios iniciales de la enfermedad, para realizar un seguimiento apropiado e indicar en el momento oportuno el tratamiento con fotocoagulación.

CRIBADO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

En la declaración de St. Vincent quedó claramente establecido que el cribado de la RD era una acción prioritaria. Además, la RD cumple los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para que se pueda considerar una enfermedad en la que debe practicarse un cribado. Existen muchos estudios que demuestran que el cribado y el tratamiento de la RD son clínicamente efectivos y con una buena razón coste-beneficio. De hecho, se ha calculado que, con los estándares actuales de control y tratamiento de la diabetes, el cribado sistemático de la RD podría reducir el riesgo de pérdida de visión grave por RD al menos en un 2%⁵. Sin embargo, la realidad es muy distinta, ya que el cribado de la RD continúa siendo una asignatura pendiente, no sólo en España, sino incluso en países más desarrollados. Así, recientemente, se ha comunicado que hasta en un 50% de los pacientes diabéticos de Estados Unidos o Francia no se ha practicado cribado anual para descartar la presencia de RD^{6,7}. Esto es fundamental, ya que el retraso en el tratamiento es la principal razón de la pérdida de visión y es prevenible con un cribado adecuado.

Las recomendaciones sobre los estándares que deberían alcanzarse para el cribado de la RD son las siguientes⁸:

1. El cribado debe cubrir a la totalidad de la población diabética.
2. La periodicidad debe ser anual.
3. La sensibilidad es > 80%, la especificidad, > 95% y los fallos técnicos, < 5%.
4. Si existe RD que amenaza la visión, debe referirse al oftalmólogo antes de una semana y hacer llegar un informe al médico responsable en menos de 2 semanas.
5. Se debe reexaminar a un 5% de pacientes cada año con un método de referencia (*gold standard*).
6. El flujo de visitas referidas al oftalmólogo debe registrarse y auditarse.
7. Cualquier alteración de la visión (incluyendo la ceguera) debe registrarse y seguirse.

¿Con qué periodicidad debe realizarse el cribado de la RD?

La American Diabetes Association (ADA) recomienda un examen ocular completo con dilatación de la pupila por un oftalmólogo u optometrista, en el momento del diagnóstico, en caso de diabetes mellitus tipo 2, y en un plazo entre 3-5 años desde el diagnóstico, en la diabetes mellitus tipo 1. En general, no es necesario realizar examen oftalmológico antes de los 10 años de edad⁹. El cribado posterior debería ser anual y en caso de detectarse lesiones este período puede reducirse. En las pacientes diabéticas que desean gestación debería realizarse el examen antes del

embarazo y, como mínimo, durante el primer trimestre de la gestación.

¿Quién debe efectuar el cribado y dónde debe hacerse?

Evidentemente, lo ideal sería que el cribado lo efectuaran oftalmólogos u optometristas experimentados. Sin embargo, en general, el número de estos profesionales no permite cubrir las necesidades que supone el cribado de la RD. El endocrinólogo o el diabetólogo tienen la ventaja de conocer a fondo el tema y al paciente y, además, lo visitan de forma regular. Sin embargo, no dispone de una sala oscura para realizar la exploración en condiciones y suele usar el oftalmoscopio directo (que, como se verá más adelante, no es un método adecuado). Además, un porcentaje importante de diabéticos no es visitado por el endocrinólogo o el diabetólogo. Los médicos de familia tienen accesibilidad a los pacientes, pero no tienen experiencia en el diagnóstico y la gradación de la RD; generalmente, también usan el oftalmoscopio directo y tampoco tienen facilidades para disponer de una habitación oscura. Además, generalmente, prefieren referir al paciente para el cribado. Por todo ello, el uso de las cámaras de fondo o retinógrafos son una solución al problema. En este sentido, cabe mencionar que los retinógrafos en unidades móviles, que permiten abarcar distintas zonas asistenciales, son los que ofrecen un coste más bajo y se ha calculado que ofrecen un beneficio comparable al del cribado del cáncer de mama¹⁰. Las fotos las puede hacer un técnico y más tarde evaluarlas un lector con formación o un oftalmólogo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en los pacientes en los que ya se ha detectado RD, es recomendable que el seguimiento lo efectúe un oftalmólogo que, además, dictaminará su periodicidad.

¿De qué elementos disponemos para realizar el cribado?

Métodos clásicos de referencia

Los métodos de referencia, o *gold standard*, con los que deberían compararse los otros sistemas de exploración son:

1. Fotografía del fondo de ojo de 7 campos, que para simular visión estereoscópica precisa de 2 encuadres para cada foto (por tanto, supone un total de 14 fotos para cada ojo). Las imágenes son evaluadas a posteriori por un lector experimentado.

2. Oftalmoscopia indirecta con biomicroscopia, usando lámpara de hendidura, realizada por un oftalmólogo u optometrista con experiencia.

Ambos métodos requieren midriasis y permiten una visión tridimensional, que es fundamental para la correcta evaluación de la presencia de edema macular. Sin embargo, los debe realizar personal experimentado y son caros, por lo que no pueden proponerse como métodos de cribado de uso generalizado.

Oftalmoscopia directa

La oftalmoscopia directa efectuada en situación de midriasis, con el clásico oftalmoscopio, es un sistema que presenta importantes inconvenientes: por un lado, sólo permite la visión de un campo muy reducido y en 2 dimensiones (el edema macular puede pasar inadvertido), y por otro, el grado de iluminación es bajo y no es posible registrar y almacenar la imagen, lo que imposibilita la realización de un control de calidad. La sensibilidad promedio es de un 60%^{6,11-14}. Debido

a todos estos factores limitantes, se considera un método inadecuado para efectuar el cribado de la RD.

Cámaras de fondo o retinógrafos

Las fotografías mediante cámaras se han realizado clásicamente disparando 2-3 fotografías de 45 o 50° en película de 35 mm, o bien empleando el sistema Polaroid (un solo campo). La película de 35 mm tiene las ventajas de presentar una mayor definición, y ser más sensible y más económica. Sin embargo, el resultado no está inmediatamente disponible y no puede repetirse de inmediato en caso de fallo técnico, por lo que el paciente estará obligado a volver otro día. Con la Polaroid (más utilizada, pero menos sensible) se obtiene la imagen prácticamente de forma inmediata, lo que ahorra molestias al paciente y permite decidir en el mismo día cuándo se realizará el siguiente control⁸.

Es difícil comparar los estudios publicados en la literatura médica, porque difieren de forma ostensible en varios conceptos, como el tipo de lesiones que se evalúan, el tipo de cámara que se utiliza y el personal que la maneja, la fotografía realizada en midriasis o sin dilatación pupilar previa, la comparación o no con estándares de referencia, el número de campos cubiertos (mayor sensibilidad a mayor número de campos), la inclusión o no de los fallos técnicos en el análisis de los resultados, etc. Sin embargo, puede afirmarse que los resultados de ambos métodos, siempre que se practiquen en midriasis, son aceptables (mejores en película de 35 mm) y se han validado como un buen método de cribado. Cabe mencionar que las cámaras de fondo no permiten obtener una visión estereoscópica (en 3 dimensiones), por lo que, cuando existen pocos exudados, el edema macular puede pasar inadvertido. En este sentido, la valoración de la agudeza visual se ha recomendado como un método adecuado para el cribado de la maculopatía diabética¹⁵.

Cámaras no midriáticas

Las cámaras no midriáticas tienen la ventaja teórica de no requerir dilatación pupilar, gracias a un sistema de enfoque infrarrojo. Sin embargo, aunque se trate de una cámara «no midriática», la midriasis mejora la calidad de la imagen obtenida y, por tanto, ofrece una mayor sensibilidad y reduce significativamente los fallos técnicos. Así, el porcentaje de fotografías inclasificables pasa del 10-35% sin midriasis al 2-7% con ésta^{7,16,17}. Además, sólo con midriasis se alcanza la sensibilidad y la especificidad mínimas requeridas⁸. Por todo ello, tanto el British National Screening Programme para la RD¹⁸ como el National Institute for Clinical Excellence (NICE)¹⁴ recomiendan el uso de las cámaras de fondo (incluidas las cámaras no midriáticas actualmente disponibles), pero con dilatación pupilar y fotos de 2 campos de cada ojo (nasal y centrado en mácula).

El papel de la nueva tecnología mediante imágenes digitales computarizadas ofrece la ventaja de obtener imágenes de forma inmediata, que pueden procesarse (amplificadas, contrastadas, filtradas), para aumentar su calidad y pueden repetirse en caso de problema técnico; además, pueden ser transferidas rápidamente a un centro de referencia para su posterior evaluación. Las cámaras digitales emplean un *flash* de menor intensidad, menos molesto para el paciente, lo que permite una adaptación más rápida a la oscuridad y, en consecuencia, se pueden tomar fotos de más campos. Con ello, se consigue una visión estereoscópica y, por tanto, posibilita la detección del edema macular. La capacidad de transferencia, almacenaje y reproducción de las imágenes permite diseñar programas de telemedicina (p. ej., proyecto TOSCA)¹⁹. Actualmente, existen servidores para telemedicina que permiten el análisis de imágenes obtenidas por cá-

maras digitales distintas con diversos programas de captura (p. ej., Med Stage, Siemens, Erlangen, Alemania; www.medstage). Las imágenes pueden añadirse a la base de datos del paciente que ya exista dentro de la red del hospital. Hay que tener en cuenta que cuanto mayor sea la resolución (más píxeles), la calidad de la imagen mejorará, pero también ocupará más memoria. Así, los archivos de las imágenes ocupan alrededor de 1 MB (archivos TIFF o BMP), lo que puede ser un problema para su transmisión por internet y habitualmente deben comprimirse mediante el sistema JPEG (Joint Photographic Experts Group) o también denominado JPG. El sistema digital también permite la incorporación de unidades de vídeo e imprimir las imágenes en impresoras de calidad fotográfica en color (puede enviarse la foto al médico de primaria). Por último, las imágenes pueden analizarse y las lesiones identificarse usando un programa informático de análisis de imágenes o mediante sistemas de inteligencia artificial (p. ej., redes neuronales), lo que posibilita la obtención del resultado del cribado y la recomendación de forma automática. Sin duda, estos sistemas disminuirán de forma relevante el número de fotografías que analizar por un experto. Con todo ello, se logrará un acercamiento de la asistencia médica a los ciudadanos, evitando desplazamientos innecesarios y reduciendo el número de consultas presenciales en oftalmología, con la consiguiente reducción de las listas de espera. El mayor desembolso inicial que supone la compra de las cámaras digitales se vería ampliamente compensado por la disminución del coste del material fotográfico y la optimización del papel del oftalmólogo²⁰.

La sensibilidad de las cámaras digitales también aumenta en situación de midriasis y es comparable con la de los métodos de referencia. De hecho, la fotografía digital midriática con resolución $\geq 1.365 \times 1.000$ píxeles es la recomendada por el National Screening Committee¹⁸. Sin embargo, cabe mencionar que las cámaras modernas generan imágenes de alta calidad con menos diámetro de dilatación de la pupila y, potencialmente, obvian la necesidad de midriasis, a menos que se requiera hacer múltiples campos. De hecho, las innovaciones tecnológicas están permitiendo que incluso sin midriasis se alcancen los estándares requeridos²¹. En este sentido, el Health Technology Board for Scotland (HTBS) recomienda un sistema de cribado de 3 estadios. El primero sería una fotografía; recomienda la fotografía digital no midriática de un campo como primera prueba de cribado de la RD. En caso de obtener una imagen de mala calidad, que no permita una correcta evaluación, se pasaría a la fotografía midriática, y en caso de fallo de los 2 sistemas, se practicaría una oftalmoscopia indirecta con biomicroscopia²². Con este método de cribado en 3 fases, el 70-80% de los pacientes puede prescindir de la midriasis²³.

Hay que tener en cuenta que los pacientes, muchas veces, expresan su preocupación por la molestia que supone la midriasis y sus potenciales efectos secundarios y, de hecho, es uno de los motivos por los que no atienden a la consulta.

Los criterios y el grado de urgencia para que el paciente con RD sea referido al oftalmólogo se resumen en la tabla 1.

CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

La clasificación ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) se considera el método más fino para gradar la progresión de la retinopatía diabética, y su utilización es imprescindible en estudios epidemiológicos o ensayos clínicos. Sin embargo, dada su complejidad, su empleo no es posible en la práctica clínica, por lo que se ha elaborado una clasificación más sencilla que se denomina Escala Interna-

TABLA 1. Criterios y nivel de urgencia para que el paciente con retinopatía diabética sea referido al oftalmólogo

<p>Lesiones que requieren evaluación inmediata por el oftalmólogo</p> <ul style="list-style-type: none"> Retinopatía proliferativa <ul style="list-style-type: none"> Neovasos en el disco óptico o en cualquier localización de la retina Hemorragia prerretiniana Retinopatía diabética avanzada <ul style="list-style-type: none"> Hemorragia vítrea Tejido fibroso (membranas epirretinianas) Desprendimiento de retina reciente Rubeosis iridis <p>Lesiones que deben ser referidas para evaluación por el oftalmólogo lo antes posible</p> <ul style="list-style-type: none"> Retinopatía preproliferativa <ul style="list-style-type: none"> Irregularidades venosas Hemorragias múltiples Exudados algodonosos múltiples Anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA) Retinopatía no proliferativa con afectación macular <ul style="list-style-type: none"> Disminución de la agudeza visual no corregible con pinhole (sugestivo de edema macular) Microaneurismas, hemorragias y/o exudados a menos de un disco de diámetro de la mácula (con o sin pérdida de visión) Retinopatía no proliferativa sin afectación macular <ul style="list-style-type: none"> Exudados duros circinados o en forma de placa en las arcadas vasculares mayores temporales Cualquier otro hallazgo que el observador no pueda interpretar con un grado de certeza razonable <p>Lesiones que requieren de seguimiento (cada 6-12 meses) y no requieren ser referidas</p> <ul style="list-style-type: none"> Retinopatía no proliferativa <ul style="list-style-type: none"> Hemorragias y/o microaneurismas ocasionales y exudados duros a más de un disco de diámetro del área macular Exudados algodonosos aislados sin asociarse a lesiones preproliferativas
--

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

cional de Gravedad de la Retinopatía Diabética y Edema Macular Diabético²⁴ (tablas 2 y 3).

TRATAMIENTO CON FOTOCOAGULACIÓN

Indicaciones y mecanismo de acción

La fotocoagulación con láser ha sido uno de los avances más importantes en las últimas décadas en el tratamiento de la RD. El objetivo del tratamiento con láser no es mejorar la visión, sino estabilizar la retinopatía diabética y prevenir la pérdida visual grave. Cuando el tratamiento con láser se efectúa en el momento apropiado, el riesgo de ceguera a los 5 años se reduce en un 90% en pacientes con PDR y el riesgo de pérdida de agudeza visual en un 50% en pacientes con EMD. Las indicaciones de la angiografía, tratamiento con láser y los controles recomendados según el grado de gravedad de la retinopatía diabética se especifican en la tabla 4.

Los mecanismos por los cuales el tratamiento con láser ejerce su efecto no están bien caracterizados pero, además de destruir zonas isquémicas, que son una fuente importante de factores angiogénicos (p. ej., VEGF), se ha observado que tras la panfotocoagulación se produce un aumento en la concentración intravítrea de potentes factores antiangiogénicos (p. ej., *pigment epithelium-derived factor* [PEDF])²⁵.

Tipos de tratamiento y efectos adversos

En la retinopatía diabética se emplean láseres de efecto térmico producidos por un haz de luz de alta energía. Se produce una vaporización del tejido con necrosis celular, una desnaturalización de las proteínas y una coagulación intravascular, con lo que la zona tratada adquiere un aspecto blanco-amarillento. El láser de argón es el más empleado para tratar la retinopatía diabética. Este láser emite 2 longitudes de onda, la azul-verde, de 488-532 nm, y la verde, de 514 nm. También se está utilizando el láser de diodo de 810 nm.

Existen 2 tipos de tratamiento con láser: la panfotocoagulación (consiste en fotocoagular toda la retina) y la fotocoagulación macular (que se aplica específicamente a esta zona de la retina). Ambas se realizan con anestesia tópica y lente de contacto.

1. Panfotocoagulación. El objetivo es destruir zonas isquémicas de la retina periférica para reducir la inducción de factores angiogénicos. Está indicada en la RDP y en la RD no proliferativa (RDNP) grave, para evitar su progresión (tabla 4). Los límites se extienden desde 2 diámetros papilares del centro de la mácula y 500 micras del borde nasal del disco óptico, hasta el ecuador, como mínimo, evitando el tratamiento directo de los vasos retinianos. El número de impactos, según el ETDRS, varía entre un mínimo de 1.200

TABLA 2. Clasificación clínica internacional de la retinopatía diabética según el grado de gravedad

Grado de gravedad	Hallazgos en la oftalmoscopia bajo midriasis
No retinopatía aparente	Sin anomalías
RDNP leve	Sólo microaneurismas
RDNP moderada	Más que sólo microaneurismas, pero menos hallazgos que en la grave
RDNP grave	Algunos de los siguientes: 20 o más hemorragias en 4 cuadrantes, arrosamiento venoso en 2 o más cuadrantes, IRMA prominentes en uno o más cuadrantes
RDP	Uno o más de los siguientes: neovascularización, hemorragia vítrea o prerretiniana

IRMA: anomalías vasculares intrarretinianas; RDNP: retinopatía diabética no proliferativa; RDP: retinopatía diabética proliferativa.

TABLA 3. Clasificación clínica internacional del edema macular diabético según el grado de gravedad

Grado de gravedad	Hallazgos en la oftalmoscopia bajo midriasis ^a
No EMD aparente EMD aparentemente presente EMD presente	Sin engrosamiento retiniano ni exudados duros en el polo posterior Aparente engrosamiento retiniano o exudados duros en el polo posterior Engrosamiento retiniano o exudados duros en el polo posterior Leve: distantes del centro de la mácula Moderado: próximos al centro de la mácula Grave: englobando el centro de la mácula

EMD: edema macular diabético.

^aLos exudados duros son signo de EMD previo. El EMD se define como engrosamiento retiniano y requiere observación tridimensional, que se logra a través de la pupila dilatada, usando lámpara de hendidura con una lente accesoria o con fotografías estéreo.

y un máximo de 1.600 impactos de 500 micras, con un tiempo de exposición de 0,1 a 0,2 s²⁶. Es aconsejable realizar la panfotocoagulación en varias sesiones (2 o 3) con objeto de disminuir la incidencia de efectos adversos, como el empeoramiento del edema macular, el desprendimiento seroso de retina y coroides, el cierre angular y la reducción transitoria o permanente de la agudeza visual.

2. Fotocoagulación macular. El objetivo del tratamiento macular es mantener la visión y prevenir la pérdida visual progresiva. Mejorar la agudeza visual no siempre se consigue. Su única indicación es la presencia de edema macular clínicamente significativo (EMCS)²⁷. Se considera EMCS el engrosamiento retiniano o los exudados duros que afectan o amenazan el centro de la mácula y, por consiguiente, la visión. Incluye 3 situaciones: *a*) engrosamiento retiniano a 500 μ o menos del centro de la mácula; *b*) exudados duros (con engrosamiento retiniano adyacente) a 500 μ o menos del centro de la mácula; *c*) zona o zonas de engrosamiento de tamaño igual o superior a un diámetro papilar cuando, al menos, una parte de éstas está dentro de un diámetro papilar del centro de la mácula.

Existen 2 tipos de EMCS: el focal y el difuso. El objetivo de la fotocoagulación en el EMD focal es tratar los microaneurismas para que no rezumen. En la fotocoagulación del EMD difuso, el objetivo es disminuir la permeabilidad vascular generalizada realizando un tratamiento en rejilla o rejilla modificada²⁸. El tratamiento con láser nunca debe realizarse dentro de las 500 μ del centro de la fovea y se aconseja un tiempo de exposición de 0,05 a 0,1 s y un tamaño de 50-100 μ .

La fotocoagulación macular y la panfotocoagulación se realizan de forma independiente o en combinación. Todos los pacientes sometidos a tratamiento con láser o con riesgo de necesitarlo deben revisarse cada 3-4 meses.

Los efectos secundarios más frecuentes de la fotocoagulación son: pérdida de agudeza visual moderada (por exacerbación del edema macular), disminución del campo visual periférico, dificultad de adaptación a la oscuridad, que limita la conducción nocturna, y cambios en la percepción del color. Otras complicaciones más raras son: quemaduras corneales o del cristalino, aumento transitorio de la presión intraocular, hemorragias vítreas o retinianas y neovascularización coroidal secundaria a la rotura de la membrana de Bruch. Por último, la quemadura inadvertida del centro de la mácula (escotoma central), aunque es la complicación más grave, afortunadamente es excepcional.

VITRECTOMÍA

Las principales indicaciones de la cirugía vitreoretiniana en el contexto de la RD son²⁹:

1. Hemorragia vítrea. Se produce por el sangrado de las proliferaciones neovasculares características de la RDP. Aunque la panfotocoagulación ha disminuido enormemente las complicaciones de la RDP, las hemorragias intravítreas constituyen todavía una de las indicaciones más importantes de la vitrectomía en la RDP.

2. Desprendimiento de retina traccional con compromiso macular. Es una indicación de cirugía vitreoretiniana ur-

TABLA 4. Indicaciones de la angiografía, tratamiento con láser y seguimiento recomendados, según el grado de gravedad de la retinopatía diabética

Grado de gravedad	Angiografía	Láser	Control evolutivo
No se observa RDNP	No	No	12 meses
Leve	No	No	6-12 meses
Moderada	No	No	6 meses
Grave	En ocasiones	Considerar PFC	3-4 meses
Muy grave	En ocasiones	Considerar PFC	2-3 meses
RDP			
Sin CARa	No	Considerar PFC	2-3 meses
Con CARa	En ocasiones	PFC	3-4 meses
Avanzada	No es posible	Ocasionalmente en asociación con vitrectomía	1-6 meses
EMD			
No aparente	No	No	12 meses
Aparente	En ocasiones	No	4-6 meses
EMCS	Con frecuencia	Focal o en rejilla	2-4 meses

CAR: características de alto riesgo; EMCS: edema macular clínicamente significativo; EMD: edema macular diabético; PFC: panfotocoagulación; RDNP: retinopatía diabética no proliferativa; RDP: retinopatía diabética proliferativa.

^aSe consideran CAR: *a*) neovascularización en la papila o a menos de 1 diámetro de papila del centro $\geq 1/4$ de superficie de papila; *b*) neovascularización a más de 1 diámetro de la papila del centro de ésta, asociada a hemorragia reciente; *c*) neovascularización en la papila $< 1/4$ de la superficie de la papila, asociada a hemorragia reciente.

gente. Si la duración del desprendimiento macular supera los 6 meses, el pronóstico funcional es malo, aunque se reapique la retina y, en general, no se recupera visión útil. La tracción permanente sobre la retina de las proliferaciones fibrovasculares puede producir agujeros retinianos y convertir el desprendimiento traccional en regmatógeno.

3. RDP progresiva activa, a pesar de panfotocoagulación completa. Los pacientes con RDP grave deben tratarse con panfotocoagulación máxima; si no se observa regresión o se aprecian tracciones rápidas o progresivas, debe indicarse una vitrectomía temprana, especialmente si coexisten hemorragias prerretinianas o vítreas. Se deben intervenir, aunque todavía mantengan una visión útil, pues la vitrectomía temprana mejora el pronóstico visual final de estos pacientes.

4. EMD difuso. Se realizará en los casos de EM refractario al tratamiento con láser y/o corticoides intravítreos, especialmente cuando exista tracción de la hialoides posterior.

5. Hemorragia subhialoidea premacular. Se trata de una hemorragia confinada entre la hialoides posterior y la retina, que ocurre en un área de neovascularización sin desprendimiento posterior del vítreo. Tiene una alta incidencia de formación de una membrana epirretiniana con el riesgo de desprendimiento traccional macular o ectopia foveal por contracción de la membrana.

Otras indicaciones menos frecuentes de la vitrectomía en el contexto de la RD son la neovascularización del segmento anterior (rubeosis iridis, glaucoma neovascular) y el glaucoma de células fantasma (obstrucción del trabéculo por eritrocitos).

Las posibles complicaciones de la vitrectomía de la pars plana en el tratamiento de la enfermedad diabética ocular avanzada son: rubeosis iridis progresiva, endoftalmitis, cataratas, glaucoma, recidiva de la hemorragia vítrea y desprendimiento de retina.

NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

A pesar de haber representado un avance significativo en el tratamiento de la RD, el tratamiento con láser no se aplica en el momento adecuado, no siempre es exitoso y, tal como hemos mencionado, no está exento de efectos secundarios. La cirugía vitreoretiniana, por su parte, requiere de un oftalmólogo experto, es cara y presenta un elevado índice de fracasos. Por todo ello, es necesario el desarrollo de nuevos tratamientos basados en el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad. Existen 5 vías metabólicas fundamentales implicadas en la patogenia de la RD: *a*) vía de la aldosa-reductasa o de los polioles; *b*) vía de la hexosamina; *c*) vía del diacilglicerol-proteincinasa C (DAG-PKC); *d*) acumulación de AGE, y *e*) estrés oxidativo. Estas vías metabólicas son esenciales para iniciar la RD. Sin embargo, una vez se ha producido un grado importante de oclusión capilar será más importante la estimulación de la angiogénesis ejercida por la hipoxia.

La mayoría de los estudios, tanto experimentales como clínicos, no ha mostrado que los inhibidores de la aldosa-reductasa (sorbitol, tolrestat, ponalrestat) sean efectivos en prevenir la incidencia o la progresión de la RD y, además, se ha comunicado una elevada tasa de efectos secundarios (especialmente reacciones de hipersensibilidad). En consecuencia, estos fármacos fueron retirados del mercado. Sin embargo, los resultados experimentales obtenidos recientemente con inhibidores de la aldosa-reductasa más potentes y selectivos (epalrestat, fidarestat, ARI-809) son muy prometedores. Por tanto, es posible que en los próximos años se vislumbre un nuevo horizonte para este tipo de fármacos en el tratamiento de la RD^{30,31}.

Entre los inhibidores de PKC, la ruboxistaurina (32 mg/día por vía oral) se ha mostrado efectiva en reducir la pérdida de visión y en retrasar la progresión del EMCS, en un ensayo clínico en fase III³². Además, es un fármaco bien tolerado y no se han comunicado efectos adversos graves. Por tanto, se vislumbra como un arma importante en el arsenal terapéutico en un futuro inmediato.

Los ensayos clínicos con inhibidores de los AGE y, concretamente, la aminoguanidina, no han sido concluyentes, debido a que a los pacientes se les debía retirar el tratamiento por efectos adversos (déficit de vitamina B₆, neurotoxicidad y anemia). Sin embargo, se están estudiando nuevos AGE con menor toxicidad y que podrían ser motivo de nuevos ensayos clínicos en pacientes diabéticos³⁰.

El estrés oxidativo desempeña un papel fundamental en el desarrollo de las complicaciones de la diabetes. Sin embargo, la información existente del tratamiento de la RD con antioxidantes es escasa y poco relevante.

Tal como se ha comentado, las estrategias para bloquear la angiogénesis serán más prioritarias en las fases avanzadas de la RD³³. En este sentido, cabe destacar el tratamiento mediante inyecciones intravítreas de un optámero anti-VEGF (pegaptamib), que ha resultado en mejoría del EMD³⁴ y también en regresión de los neovasos³⁵. Aunque aún no se dispone de estudios publicados en la RD, la administración intravítrea de anticuerpos monoclonales anti-VEGF (ranibizumab, bevacizumab) seguramente ejercerá unos efectos similares a los mencionados. La administración por vía intramuscular de análogos de la somatostatina (octreótida LAR) es otra aproximación terapéutica que se fundamenta en la inhibición de la actividad del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) circulante. Aún no se han publicado los resultados de un ensayo multicéntrico en fase III, pero el análisis provisional de los datos no parece ser muy alentador³⁶. Es posible que la administración intravítrea de análogos de la somatostatina sea más efectiva que su administración sistémica³³.

La inflamación desempeña un papel importante en la patogenia de la RD, y la administración intravítrea de corticoides se ha mostrado muy útil en el tratamiento del EMD que no responde al tratamiento con fotocoagulación²⁴. Se están realizando ensayos clínicos en la RDP, pero aún no se dispone de resultados publicados.

En definitiva, en los próximos años existirán nuevos fármacos para el tratamiento de la RD, lo que, de buen seguro, ayudará a detener la progresión de la enfermedad y evitará las consecuencias devastadoras de esta complicación de la diabetes.

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;102:520-6.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruick-Shanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102:7-16
3. Tong L, Vernon SA, Kiel W, Sung V, Orr GM. Association of macular involvement with proliferative retinopathy in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2001;18:388-94.
4. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 2003;26:2653-64.
5. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:703-13.
6. Lawrence MG. The accuracy of digital-video retinal imaging to screen for diabetic retinopathy: an analysis of two digital-video retinal imaging systems using standard stereoscopic seven-field photography and dilated clinical examination as reference standards. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:321-40.

7. Massin P, Erginay A, Ben Mehidi A, Vicaut E, Quentel G, Victor Z, et al. Evaluation of a new non-mydriatic digital camera for detection of diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2003;20:635-41.
8. British Diabetic Association. Retinal Photography Screening for Diabetic Eye Disease. A British Diabetic Association Report. London: British Diabetic Association; 1997. p. 1-19.
9. Fong DS, Aiello L, Gardner T, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1: S84-7.
10. Davis R, Roderick P, Canning C, Brailsford S. The evaluation of screening policies for diabetic retinopathy using simulation. *Diabet Med.* 2002;19:762-70.
11. Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O'Keefe C, Khunti K, Baker R, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy-a systematic review. *Diabet Med.* 2000;17:495-506.
12. Leese GP, Ellis JD, Morris AD, Ellingford A. Does direct ophthalmoscopy improve retinal screening for diabetic eye disease by retinal photography? *Diabet Med.* 2002;19:867-9.
13. Scanlon PH, Malhotra R, Thomas G. The effectiveness of screening for diabetic retinopathy by digital imaging photography and technician ophthalmoscopy. *Diabet Med.* 2003;20:467-74.
14. NICE. Management of type 2 diabetes retinopathy-early management and screening. London: National Institute for Clinical Excellence; 2002.
15. Protocol for screening for diabetic retinopathy in Europe. *Diabet Med.* 1991;8: 263-7.
16. Mugatroyd H, Ellingford A, Cox A, Binnie M, Ellis JD, MacEwn CJ, et al. Effect of mydriasis and different field strategies on digital image screening of diabetes eye disease. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:920-4.
17. Pugh JA, Jacobson JM, Heuven WAJ, Watters JA, Tuley MR, Larison DR, et al. Screening for diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 1993;16: 889-95.
18. Gillow JT, Gray JA. The National Screening Committee review of diabetic retinopathy screening. *Eye.* 2001;15:1-2.
19. Luzio S, Hatcher S, Zahlmann G. Feasibility of using the TOSCA telescoping procedures for diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2004;21: 1121-8.
20. Sharp PF, Olson J, Strachan F. The value of digital imaging in diabetic retinopathy. *Health Technol Assess.* 2003;7:1-119.
21. Ahmed J, Ward TP, Bursell SE, Aiello LM, Cavallerano JD, Vigersky RA. The sensitivity and specificity of nonmydriatic digital stereoscopic retinal imaging in detecting diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2006; 29:2205-9.
22. Facey K, Cummins E, Macpherson K, Morris A, Reay L, Slaterry J. Organisation of Services for Diabetic Retinopathy Screening. Glasgow: Health Technology Board for Scotland; 2002. p. 1-24.
23. Leese GP, Morris AD, Olson J. A national retinal screening programme for diabetes in Scotland. *Diabet Med.* 2003;20:962-4.
24. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care.* 2004;27:2540-53.
25. Ogata N, Tombran-Tink J, Jo N, Mrazek D, Matsumura M. Upregulation of pigment epithelium-derived factor after laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:427-9.
26. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1991;98:766-85.
27. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Int Ophthalmol.* 1987;27:265-72.
28. Gottfredsdottir MS, Stefanson E, Jonasson F, Gislason I. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1993;115:64-7.
29. Ho T, Smmidy WE, Flynn HW. Vitrectomy in the management of diabetic eye disease. *Surv Ophthalmol.* 1992;37:190-202.
30. Wegewitz U, Göring I, Spranger J. Novel approaches in the treatment of angiogenic eye disease. *Current Pharmaceutical Design.* 2005;11:2311-30.
31. Sun W, Oates PJ, Coutcher JB, Gerhardinger C, Lorenzi M. A selective aldose reductase inhibitor of a new structural class prevents or reverses early retinal abnormalities in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes.* 2006;55:2757-62.
32. Dodson PM, Aiello LP, Vignati L, Sheetz MJ, Zhi X, Girach A, et al. Effect of ruboxistaurin on diabetic macular oedema and visual loss: integrated analysis of the PKC-DRS and PKC-DRS2. *Diabetologia.* 2006; 49 Suppl 1:158.
33. Hernández C, Simó R. Strategies for blocking angiogenesis in diabetic retinopathy by intravitreal therapy. From basic science to clinical practice. *Expert Opin Investig Drugs.* En prensa.
34. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2005;112:1747-57.
35. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, Cunningham ET Jr, Davis MD, Goldbaum M, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology.* 2006; 113:23-8.
36. Pali SS, Caballero S Jr, Shapiro G, Grant MB. Medical treatment of diabetic retinopathy with somatostatin analogues. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16:73-82.