

Fisiopatología de la retinopatía diabética y del edema macular

Cristina Hernández Pascual

Grupo de Investigación en Diabetes y Metabolismo. Instituto de Investigación del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética (RD) es la principal causa de disminución de agudeza visual y de ceguera en nuestro medio. Aproximadamente un tercio de la población diabética presenta RD y una décima parte se encuentra en fases avanzadas que amenazan seriamente la visión^{1,2}. Además, cabe destacar que la RD es un factor predictor de enfermedad cardiovascular¹.

El control estricto de la glucosa en sangre y de la presión arterial es esencial para prevenir o enlentecer la progresión de la RD. Sin embargo, los objetivos terapéuticos son difíciles de alcanzar y, en consecuencia, la RD acaba desarrollándose en una elevada proporción de pacientes. Los tratamientos actuales (fotocoagulación con láser, vitrectomía, inyecciones intravítreas de corticosteroides y de agentes anti-VEGF [*vascular endothelial growth factor*]) están indicados en fases avanzadas, tienen una efectividad limitada y se asocian a importantes efectos secundarios^{3,4}. Por ello, es necesario el desarrollo de nuevos tratamientos basados en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que causan esta complicación.

A continuación se resumen los mecanismos patogénicos que ocasionan la RD.

PATOGENIA DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

Alteraciones microvasculares

En la etiopatogenia de la RD interviene la hiperglucemia *per se* y las vías metabólicas directamente relacionadas con ella, que producirán una serie de alteraciones en la retina neural (degeneración neurorretiniana) y lesionarán el lecho capilar situado en la retina interna (lesión microangiopática). Las primeras alteraciones morfológicas que pue-

den observarse son el engrosamiento de la membrana basal, la pérdida de pericitos y la lesión endotelial con disrupción de las *tight junctions* (TJ), uniones intercelulares fuertes entre las células endoteliales, que conforman la barrera hematorretiniana (BHR) interna. La pérdida de pericitos será fundamental para la formación de microaneurismas, que son dilataciones saculares con facilidad para sangrar y producir pequeñas hemorragias. La membrana basal, aunque engrosada, es disfuncionante y presentará una permeabilidad aumentada. Esto, junto con la ruptura de las TJ, permitirá la extravasación del contenido intravascular al espacio intersticial. La traducción clínica será el engrosamiento de la retina y la presencia de exudados duros. Este estadio se conoce como RD de base o *background*. En estadios más avanzados, la lesión endotelial se agrava y se producirá una pérdida de células endoteliales. Los capilares sin endotelio son estructuras especialmente proclives a la trombosis. Además, se producirá el fenómeno de la leucostasis, es decir, la adhesión irreversible del leucocito al endotelio o a la membrana basal del capilar desnudo de células endoteliales, que puede ocluir literalmente la luz del capilar. Evidentemente, estos acontecimientos originarán una grave situación de hipoxia. En estos estadios podrán apreciarse en el examen oftalmoscópico exudados blandos o algodinosos, que reflejan áreas de la retina infartadas y anomalías en la microcirculación intrarretiniana (IRMA). Todos estos elementos constituyen la denominada RD preproliferativa. En las fases finales se producirá la digestión enzimática de la membrana basal, que será una condición indispensable para iniciar los pasos secuenciales de la neovascularización. Los propios productos de degradación de la membrana basal, junto con los factores angiogénicos regulados al alza por la hipoxia (de entre los que cabe destacar el VEGF), serán fundamentales para iniciar la angiogénesis. Esta etapa final se conoce como RD proliferativa (RDP) y se caracterizará clínicamente por la presencia de neovasos. Estos neovasos tienen tropismo hacia el cuerpo vítreo, donde se anclan y, tras fibrosarse, pueden producir un desprendimiento de la retina por tracción. También, dada su fragilidad, pueden

sangrar y ocasionar hemorragias masivas en el interior del humor vítreo⁵.

La etiopatogenia del edema macular diabético (EMD) se ha estudiado menos que la de la RDP, pero se sabe que para que se instaure es necesario que exista una ruptura de la BHR. De hecho, existen dos BHR: la BHR interna, que está formada por las TJ de las células endoteliales, y la BHR externa, que está formada por el epitelio pigmentario de la retina, cuyas células también están unidas por TJ⁵. La alteración de cualquiera de estos dos sistemas de barrera provocará la extravasación del contenido intravascular con el consiguiente aumento de la presión oncótica intersticial debido al acúmulo de proteínas, que será clave para iniciar los acontecimientos que conducirán al EMD. Así pues, a partir de la RD de base, los pacientes pueden evolucionar hacia la RDP (más frecuente en la diabetes tipo 1) o bien hacia el EMD (más frecuente en la diabetes tipo 2). Los mecanismos íntimos diferenciales que conducen a estos dos tipos de evolución dentro de la RD todavía se desconocen.

Neurodegeneración

Clásicamente se ha considerado que la RD es una enfermedad de la microcirculación de la retina. Sin embargo, cada vez hay más evidencias que sugieren que la neurodegeneración retiniana es un evento temprano en la patogénesis de la RD y participa en el desarrollo de las anomalías de la microcirculación⁶. Así, las principales características de la neurodegeneración retiniana (apoptosis y activación glial) se han detectado en las retinas de donantes diabéticos que no presentaban alteraciones microvasculares. Por lo tanto, un examen oftalmoscópico normal no excluye la posibilidad de que ya exista neurodegeneración retiniana secundaria a la diabetes.

Clínicamente, la neurodegeneración de la retina produce anomalías funcionales, tales como la pérdida de la discriminación cromática y de la sensibilidad al contraste. Estas alteraciones se pueden detectar mediante estudios electrofisiológicos en pacientes diabéticos sin alteraciones en el examen fundoscópico.

Dado el papel esencial de la neurodegeneración en la patogénesis de la RD, es razonable plantear la hipótesis de que estrategias terapéuticas basadas en la neuroprotección

serán eficaces para prevenir o detener el desarrollo de la RD. De hecho, varios fármacos neuroprotectores se han utilizado con éxito en modelos experimentales de RD, pero todavía faltan ensayos clínicos que avalen la eficacia y seguridad de estos fármacos.

Para tratar las primeras etapas de la RD sería inconcebible indicar un tratamiento agresivo como las inyecciones intravítreas. La vía tópica no se ha considerado una vía apropiada para la administración de fármacos dirigidos al tratamiento de la RD, debido a la asunción general de que los fármacos no alcanzarían el polo posterior del ojo (humor vítreo y retina). Sin embargo, recientes evidencias en modelos animales indican que algunos fármacos administrados en colirio sí que son capaces de llegar a la retina en concentraciones suficientes para producir efectos terapéuticos beneficiosos. Estos resultados abren la posibilidad de desarrollar terapias tópicas para indicar en las primeras etapas de la RD. En este sentido, nuestro grupo de investigación está liderando un ensayo clínico multicéntrico (fase II-III) para evaluar la eficacia de la somatostatina y la brimonidina administradas por vía tópica para prevenir o detener la RD (EUROCONDOR-278040). Cabe destacar que este ensayo clínico es el primero en el que se utiliza la vía tópica para tratar la RD y está patrocinado por la Comisión Europea en el marco del FP7-HEALTH 0.2011. Se espera disponer de los resultados definitivos a finales del año 2015.

CONCEPTOS CLAVE

Clásicamente se ha considerado la RD como una enfermedad microvascular de la retina. Sin embargo, recientes evidencias demuestran que la neurodegeneración retiniana es un evento precoz y crucial en la patogénesis de la RD.

El buen control de la glucemia y de la presión arterial son las herramientas fundamentales para prevenir o retardar la progresión de la RD. Sin embargo, los objetivos terapéuticos son difíciles de alcanzar y, en consecuencia, la RD todavía es una complicación muy prevalente.

Los tratamientos actuales para la RD están indicados en fases avanzadas y se asocian a importantes efectos secundarios. Por ello, es necesario el desarrollo de nuevos tratamientos basados en el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376:124-36.
2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureaux EL, Kowalski JW, Bek T, et al.; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64.
3. Simó R, Hernández C. Advances in the treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2009;32(8):1556-62.
4. Simó R, Hernández C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia* 2008;51:1574-80.
5. Simó R, Carrasco E, García-Ramírez M, Hernández C. Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Current Diabetes Reviews* 2006;2:71-98.
6. Simó R, Hernández C; European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: therapeutic implications. *Br J Ophthalmol* 2012;96(10):1285-90.