

## RETINA

### 2. Enfermedades vasculares de la retina

#### 2.4C

## Retinopatía diabética proliferante (RDP)

Maribel López Gálvez, Alicia Pareja Ríos

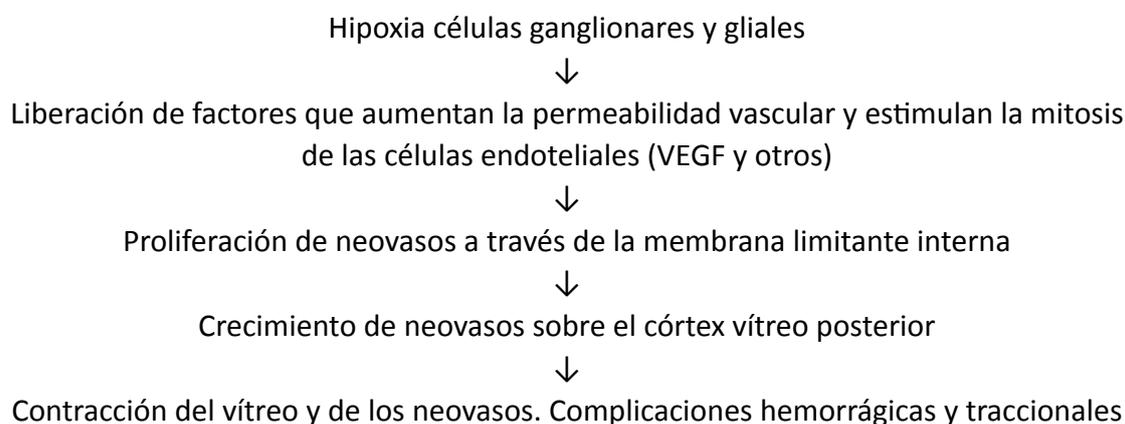


La Retinopatía Diabética Proliferante (RDP) es el estadio mas avanzado y grave de la retinopatía diabética. Su presencia viene definida por la presencia de neovasos. A veces debuta con una hemorragia vítrea.

La RDP requiere una detallada evaluación por parte del oftalmólogo ya que en las formas de alto riesgo el riesgo de ceguera si no se actúa de la forma adecuada es inminente. De acuerdo con los resultados del ETDRS el tratamiento láser de estas formas es capaz de evitar la progresión a la ceguera en el 50% de los casos (1-3).

## PATOGENIA DE LAS COMPLICACIONES DE LA RDP

De manera muy resumida podríamos simplificar los hechos que acontecen en la RDP del siguiente modo:



Al igual que sucede con la RDNP existen distintos niveles de severidad dependiendo básicamente de la extensión y localización de los neovasos (4).

**La RD proliferante se clasifica en:**

**Sin características de alto riesgo:**

a) Leve: **Neovasos en retina (NVE < 0,5 AD)** o proliferación fibrosa aislada.

b) Moderada: NVE  $\geq$  0,5 AD y/o NVP < 0,25 – 0,33 AD.

**Con características de alto riesgo:** - Neovascularización papilar (NVD) (0,25-0,33), área de disco (AD) y/o hemorragia preretiniana /hemovítrea (HP/HV) y neovasos visibles o supuestamente ocultos por las hemorragias

**Avanzada:** - hemorragias preretinianas o vítreas muy severas (no permiten valorar neovasos), DR traccional, glaucoma neovascular o ptisis bulbi (RDP).

La NVE se considera severa cuando su extensión es mayor de 0,5 AD La Neovascularización papilar es severa cuando es mayor de 0,25-0,33 AD

La RDP requiere una atención prioritaria ya que puede acabar con la visión del paciente.

La discapacidad visual severa se debe, en el diabético, en un 85% de los casos a la maculopatía diabética y tan sólo en un 15% a la RDP.

La RDP es responsable del 90% de los casos de pérdida grave de visión (agudeza visual 0,05 en dos o más visitas consecutivas realizadas a intervalos de cuatro meses). Dejada a su libre evolución la retinopatía diabética proliferativa puede conducir a la ceguera e incluso a la pérdida del globo.

Desde la publicación de los resultados para el tratamiento precoz de la retinopatía diabética, la RDP se trata con láser, y sus indicaciones principales son los casos de retinopatía diabética con características de alto riesgo, rubeosis de iris o glaucoma neovascular (4).

Para evitar complicaciones (edema macular, congestión coroidea, etc.) la fotocoagulación panretiniana se lleva a cabo en varias sesiones separadas en el tiempo, realizadas en un período de 3-6 semanas. El tratamiento incluye entre 1.800-2.000 impactos de 500 micras de diámetro. Una vez finalizado el tratamiento, se debe revisar al paciente a los 4 meses (5).

Se ha discutido mucho sobre el procedimiento de la panretinofotocoagulación. El orden que deben seguir las distintas sesiones de láser es arbitrario. A menudo se suele empezar por los cuadrantes inferiores, pues si apareciera una hemorragia vítrea, el depósito de sangre a nivel inferior impediría completar esta zona. Las indicaciones para la extensión del tratamiento láser, incluyen sobre todo la extensión de las proliferaciones neovasculares y la presencia de hemorragias vítreas de repetición.

- **Retinopatía diabética con características de alto riesgo**

1. NVD de 1/4 áreas de disco en extensión.
2. NVD asociada a hemorragia vítrea o prerretiniana.
3. Neovascularización en cualquier parte de la superficie retiniana de 1/4 áreas de disco en extensión, asociada a hemorragia vítrea o prerretiniana.

- **Rubeosis de iris** (Los mejores resultados se obtienen cuando el tratamiento es previo al desarrollo de glaucoma neovascular o sinequias anteriores periféricas).

El objetivo de la panfotocoagulación con láser consiste en inducir una ablación de las áreas de isquemia retiniana, para evitar la liberación de sustancias con capacidad vasoproliferativa, estabilizar la retinopatía y prevenir la pérdida grave de visión.

## TÉCNICA DE LA FOTOCOAGULACIÓN PAN RETINIANA

Todas las longitudes de onda son igualmente efectivas si bien las longitudes más empleadas son el argón verde monocromático, el dye amarillo y rojo y el diodo (6). El dye rojo y el láser de diodo pueden ser útiles en los casos de catarata, hemorragia vítrea o intrarretiniana.

Como parámetros a utilizar se aconseja que el tiempo de exposición sea de 0,1 a 0,5 segundos. El diámetro del spot de 500 micras. La intensidad tiene que ser la suficiente como para producir una coloración blanquecina o grisácea de la retina. El límite anterior de la panfotocoagulación se localiza por delante del ecuador. El límite posterior incluye un área oval que se extiende 500 micras nasal al disco óptico y 3000 micras por encima, por debajo y temporal a la mácula.

Los impactos deben extenderse de manera homogénea a partir de las arcadas vasculares, de forma ordenada y respetando los vasos de la retina. El espacio recomendado entre los impactos de láser debe ser igual al diámetro de un impacto. Se deben evitar el láser sobre las hemorragias retinianas, los vasos retinianos de primer y segundo orden y sobre las cicatrices corioretinianas.

## PARADIGMAS DE TRATAMIENTO ACTUALES EN LA RDP

### Control sistémico

Como ya se ha mencionado el manejo de la RD implica un abordaje multidisciplinar, de forma que es importante que exista un tratamiento coordinado entre el oftalmólogo y el médico de atención primaria o el endocrinólogo que controle al paciente. Se han descrito los beneficios de un control estricto de la enfermedad de base. Sin embargo, en los estadios avanzados de la enfermedad la actitud a adoptar requiere una especial atención (7,8)

### Control glicémico

El control metabólico es esencial en todos los estadios de la enfermedad si bien es cierto que cuando aporta más beneficio a largo plazo es cuando se aplica de manera estricta. Un buen control metabólico durante los primeros 5 años de la enfermedad previene o retrasa la aparición de la retinopatía.

Dependiendo del estadio de severidad el ajuste metabólico se puede realizar más o menos rápido. Un ajuste rápido de los niveles de glucemia en un paciente con una RDP puede precipitar un agravamiento de la retinopatía, provocar hemovitrío o incluso DdR traccional (9).

### Fotocoagulación láser

El tratamiento, con el láser convencional, se aplica en varias sesiones separándolas al menos 15 días, para no favorecer la aparición de EMD (10).

Si no hay EMD se puede hacer en una sola sesión con láser en patrón tipo PASCAL o similar, aunque hay que tener en cuenta que, con el láser convencional, el pulso es de mayor duración, la quemadura se expande sobre un área más grande y es una quemadura más densa, lo que hace que el tratamiento sea más efectivo. Con el láser en patrón, la quemadura tiende a contraerse, con un área tratada más pequeña, una quemadura más leve y un tratamiento menos efectivo. En general, se necesitan entre un 50% y un 75% más de quemaduras con láser en patrón que con el láser convencional para controlar la enfermedad (11).

En los casos con RDP que presenten EMD se tratará primero este y posteriormente se hará la panfotocoagulación. Si no podemos disminuir el grosor macular por debajo de las 300 micras, algunos trabajos proponen el uso concomitante de anti-VEGF para minimizar las consecuencias del láser sobre la mácula. Aunque esta indicación está fuera de ficha técnica y no dispone de evidencia científica de primer nivel por el momento

Es importante tener en cuenta que el tratamiento con láser no es un tratamiento inocuo. Cuanto más anterior, y sobre todo cuando se aplica en los meridianos horizontales, mayor hipersensibilidad y dolor produce. Para minimizar este efecto se ha propuesto usar impactos de corta duración y baja intensidad. En casos de dolor persistente, la anestesia retrobulbar puede ayudar a completar el tratamiento. Los impactos confluentes y de energía elevada inducen alteraciones en los nervios parasimpáticos del espacio supracoroideo y desencadenan una oftalmoplejia interna, generalmente reversible. Este efecto se suele manifestar con alteraciones en la acomodación (10).

### Fármacos anti-VEGF

La terapia antiangiogénica ha marcado un antes y un después en el manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. La inhibición de VEGF es el tratamiento estándar para el EMD desde hace más de 10 años, y los beneficios de la terapia anti-VEGF han sido bien documentados en varios ensayos clínicos aleatorios. La eficacia del bevacizumab y ranibizumab quedó establecida en 2010 y la de aflibercept en 2014 (12-15,).

La capacidad de los fármacos anti-VEGF de estabilizar la barrera y de favorecer la resolución anatómica del EMD, ha hecho que estos fármacos sean considerados como el tratamiento de primera elección en esta patología. No solo resultan favorables los resultados de la agudeza visual, sino que también se ha demostrado que sus propiedades anti-angiogénesis retardan o incluso revierten la progresión de muchas características de la retinopatía diabética. (16,17).

Los estudios RISE y RIDE con ranibizumab pusieron de manifiesto no solo la utilidad de este fármaco para controlar el edema sino también la capacidad de modificar el curso de la retinopatía diabética

Desde entonces, el seguimiento prolongado de estos pacientes durante 5 años ha demostrado una mejora evidente en la gravedad de la retinopatía diabética.

Es importante destacar que también se observó que los ojos con RDNP que reciben terapia anti-VEGF tenían menos probabilidades de empeorar en comparación con los ojos con RDP, con una probabilidad acumulada de empeoramiento a 5 años del 18% para el grupo RDNP y del 31% para el grupo RDP (17).

Los estudios pivotaes VISTA y VIVID pusieron de manifiesto unos resultados muy semejantes con Aflibercept y de hecho la RD al margen de si hay EMD o no es ya una indicación aprobada para la terapia antiangiogénica (18).

Se produce una regresión significativa de la gravedad de la RD con Aflibercept intravítreo en comparación con las inyecciones simuladas. Aflibercept reduce a la mitad el

riesgo de complicaciones en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa después de 2 años de tratamiento. Estas complicaciones incluyen retinopatía diabética proliferativa, neovascularización del segmento anterior y edema macular diabético con afectación central (18).

El protocolo S de la DRCR.net (19) es un estudio prospectivo, comparativo diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de ranibizumab en el control de la RDP. Es un estudio de NO inferioridad en el que el tratamiento de control es la panretinofotocoagulación. Los resultados a dos y cinco años han puesto de manifiesto la No inferioridad de ranibizumab frente al Gold Standard tanto a corto como a largo plazo, resultado el tratamiento anti VEGF eficaz, seguro y bien tolerado por los pacientes.

El estudio Clarity (20) es el estudio diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de aflibercept en la RDP y que ha puesto de manifiesto la utilidad de este fármaco en el manejo de la RDP y de sus complicaciones a la vez que ha permitido la aprobación de la indicación para este fármaco por parte de las agencias reguladoras.

En resumen, la terapia antiVEGF proporciona importantes beneficios clínicos en el control de la RDP. Consigue atenuar completamente la progresión clínica, y a diferencia de los ensayos clínicos, los datos del mundo real han demostrado que el problema es que una parte significativa de los pacientes reciben un tratamiento insuficiente con anti-VEGF o muestran una alta tasa de abandono del mismo. Esto lleva a un empeoramiento de la agudeza visual y a una mayor tasa de complicaciones, por ello hay un enorme interés en desarrollar nuevas terapias (21) y para muchos autores la solución está en recurrir a una terapia de combinación con láser para conseguir estabilizar a largo plazo el cuadro.

## CIRUGÍA VITREORETINIANA

Un vez han debutado las complicaciones de la RDP, la presencia de hemovitreos de repetición o de proliferaciones fibrovasculares que traccionan sobre la retina con alto riesgo de desprendimiento o incluso si este ya se ha producido es preciso recurrir a la cirugía. De hecho, la cirugía de vítreo-retina desempeña, sin lugar a dudas, un papel esencial en el tratamiento de las complicaciones de la retinopatía diabética proliferativa y ha cambiado radicalmente el pronóstico funcional de estos pacientes al evitar en muchos de ellos, la ceguera.

La vitrectomía a través de la pars plana fue introducida como técnica quirúrgica en 1971 por Machemer y colaboradores para tratar las hemorragias vítreas persistentes en pacientes afectados de retinopatía diabética proliferativa (22).

Los objetivos actuales de la vitrectomía en la RDP son básicamente eliminar las opacidades vítreas y las tracciones y conseguir la reaplicación de la retina en los casos de DdR por lo que las indicaciones han ido aumentando y de manera resumida podríamos decir que son (23) :

1. Hemorragias Hemorragia vítrea simple.
2. Hemorragia subhialoidea premacular.

3. Hemorragia intraoperatoria.
4. Hemorragia postoperatoria - Precoz - Tardía - Recurrente.
5. Hemoftalmos.
6. Retinopatía diabética asociada a hialosis asteroide.
7. DR traccional / regmatógeno.
8. Proliferación fibrovascular progresiva severa.

Los primeros resultados favorables de la vitrectomía en la RDP fueron aportados por el ETDRS.

Durante estas dos últimas décadas se han dado a conocer los resultados de múltiples estudios que han analizado el resultado de la cirugía vitreoretiniana en el manejo de la RDP avanzada. Se han introducido los sistemas de 23-, 25-, y 27-g, los de cirugía mínimamente invasiva sin sutura así como la cirugía combinada con terapia antiVEGFs.

Se ha profundizado también en el análisis de la complejidad de la técnica quirúrgica que es variable y depende en gran parte de la firmeza del tejido y de la adherencia a la retina, de la extensión de la membrana, de la vascularización, de la extensión y del grado de isquemia de la retina.

## Complicaciones de la cirugía vitreoretiniana en la RDP

### Las más frecuentes son:

- \* Resangrados: Mas frecuentes en pacientes con HTA, anticoagulados o con membranas fibrovasculares densas. También cuando hay hipotonía en el postoperatorio inmediato.
- \* Desprendimientos de retina regmatógenos.
- \* Rubeosis y Glaucoma Neovascular.
- \* Formación de cataratas y edema corneal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1981; 88: 583-600.
2. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1981; 88: 583-600.
3. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991; 98: 766-85.
4. Bonafonte S, García CA, Davis MD. Clasificación de la retinopatía diabética y del edema macular. En *Retinopatía diabética*, 2ª ed, Elsevier, 2006, 73-99.
5. Little HL, Rosenthal AR, Dellaporta A et al. The effect of pan-retinal photo-coagulation on rubeosis iridis. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 804-9.
6. Bloom S.M., Brucker A.J. In: Bloom S.M., Brucker A.J., eds. *Laser Surgery of the Posterior Segment*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 3-36.

## 2.4C. Retinopatía diabética proliferante (RDP)

Marta Suárez Leoz

7. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 381-389.
8. 20- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853.
9. Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar; 21(3): 454-466. doi: 10.1111/dom.13538. Epub 2018 Oct 15.
10. Elizalde J, López MI. Retinopatía Diabética y otras complicaciones oculares de la diabetes Mellitus. Editorial: Trespuntzero; 2007. ISBN-12: 978-84-690-7085-7. Depósito legal: B-38680-2007.
11. Němčanský J, Stepanov A, Němčanská S, Langrová H, Studnička J. Results of Treatment of Diabetic Retinopathy by the Laser System PASCAL. *Cesk Slov Oftalmol*. 2018 Spring; 73(5-6): 198-203. English.
12. Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, Gardiner TA, Lyons TJ, Hammes HP, Simó R, Lois N. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2016 Mar;51:156-86. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.08.001. Epub 2015 Aug 18.
13. Antoszyk AN, Tarnowski KW, Basu K, Ehrlich JS, Haskova Z. Ranibizumab in Diabetic Retinopathy with or without Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Retina*. 2020 Oct;4(10):1034-1036. doi: 10.1016/j.oret.2020.05.020. Epub 2020 Jun 5.
14. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Brown DM. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Nov; 121(11):2 247-54. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006. Epub 2014 Jul 8.
15. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016 Jun; 123(6):1351-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022. Epub 2016 Feb 27.
16. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr; 119(4): 789-801. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039. Epub 2012 Feb 11.
17. Singer M, Liu M, Schlottmann PG, Khanani AM, Hemphill M, Hill L, Tuomi L, Haskova Z. Predictors of Early Diabetic Retinopathy Regression with Ranibizumab in the RIDE and RISE Clinical Trials. *Clin Ophthalmol*. 2020 Jun 17; 14: 1629-1639.
18. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, Boyer DS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Holz FG. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016 Nov; 123(11): 2376-2385.
19. Sun JK, Glassman AR, Beaulieu WT, Stockdale CR, Bressler NM, Flaxel C, Gross JG, Shami M, Jampol LM; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Rationale and Application of the Protocol S Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Algorithm for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2019 Jan; 126(1): 87-95. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.08.001. Epub 2018 Aug 7.
20. Pearce E, Chong V, Sivaprasad S. Aflibercept Reduces Retinal Hemorrhages and Intravitreal Microvascular Abnormalities But Not Venous Beading: Secondary Analysis of the CLARITY Study. *Ophthalmol Retina*. 2020 Jul; 4(7): 689-694. doi: 10.1016/j.oret.2020.02.003. Epub 2020 Feb 11.
21. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 20; 19(6): 1816.
22. Omari A, Mahmoud TH. Vitrectomy. 2020 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
23. Oh H, Oshima Y (eds): Microincision Vitrectomy Surgery. Emerging Techniques and Technology. *Dev Ophthalmol*. Basel, Karger, 2014, vol 54, pp 196-203.