

## RETINA

### 2. Enfermedades vasculares de la retina

#### 2.4D

## Edema macular diabético

Alicia Pareja Ríos, María Isabel López Gálvez



El Edema macular diabético (EMD) es uno de los problemas oftalmológicos de mayor trascendencia sociosanitaria al estar considerado como la causa más frecuente de discapacidad visual severa en los pacientes diabéticos y tratarse de una enfermedad de prevalencia elevada y creciente.

Solo en EE. UU. se estima que hay unos 30 millones de personas que sufren diabetes y se calcula que el número de nuevos casos de ceguera por esta causa al año es de 12.000 a 24.000.

Las cifras manejadas en la actualidad sitúan la prevalencia del EMD entre el 2,7 y el 11% de la población diabética, aunque la prevalencia varía dependiendo del tipo de diabetes y de la duración de la enfermedad. Tras 20 años de evolución la padecen el 30% de los pacientes diabéticos y un 40% con más de 30 años de evolución.

Tradicionalmente se ha definido el EMD como un engrosamiento de la retina en el área macular provocado por la extravasación de líquido al espacio extravascular que es clínicamente visible y que puede ir o no acompañado de exudados duros

Este engrosamiento puede ser detectado en el examen biomicroscópico o por medio de dispositivos diagnósticos como la OCT.

El principal síntoma del edema macular diabético es la pérdida de visión que generalmente debuta como episodios de visión borrosa en el campo central.

Puede acompañar a cualquier estadio de la RD y es más frecuente en la diabetes tipo 2.

Los mecanismos exactos por los que se desencadena esta complicación de la enfermedad no se conocen con exactitud, pero se han identificado varios factores de riesgo que pueden precipitar la aparición de esta complicación de la enfermedad o modular su evolución.

## FACTORES DE RIESGO

La prevalencia del EM diabético está directamente relacionada con el control, la gravedad y la duración de la enfermedad metabólica, así como con la severidad de la retinopatía.

Su patogenia no se conoce con exactitud, pero existen diversos factores sistémicos de riesgo que están involucrados en el desarrollo de esta complicación de la enfermedad y básicamente son:

- Niveles elevados de hemoglobina glicosilada (mal control metabólico).
- Hipertensión arterial diastólica.
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular.
- Anemia grave (hematocrito < 40%).
- Dislipemia.
- Insuficiencia renal.
- Embarazo.
- Hábito tabáquico.

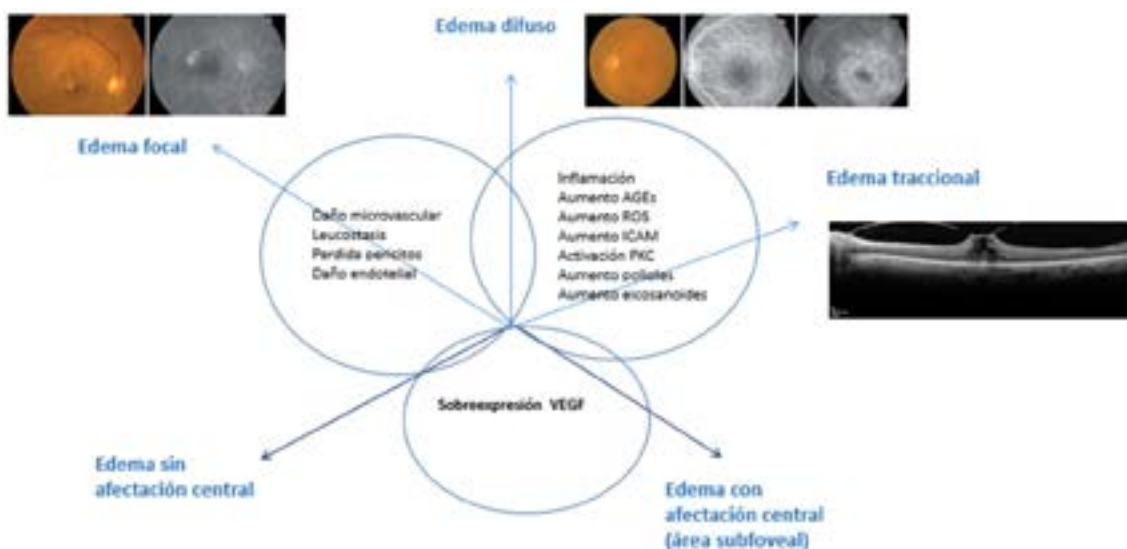
También se ha implicado a la hipoxia dentro de los factores de riesgo. La hipoxia produce un aumento de la síntesis y liberación del VEGF que es un potente inductor del aumento de la permeabilidad vascular y del rezume de los vasos retinianos.

El edema macular diabético es más frecuente en los pacientes con diabetes tipo 2, es decir, aquéllos en los que la enfermedad se ha establecido de forma tardía, generalmente por encima de los 30 años.

En los pacientes con diabetes tipo 1 la incidencia de EM durante los primeros años de la enfermedad es realmente baja como también lo es en pacientes con retinopatía no proliferativa leve (3%), aunque aumenta al 38% en aquellos ojos con retinopatía no proliferativa moderada-severa y aumenta hasta el 75% en los casos de retinopatía diabética proliferante.

## MECANISMOS PATOGENÉTICOS

Los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo del edema macular diabético no se conocen con exactitud. Es un proceso de etiopatogenia multifactorial y compleja tal y como se muestra en la figura 1.



**Figura 1:** Mecanismos patogénicos, mediadores y tipos de edema.

En líneas generales en el EMD se produce una rotura de la barrera hematorretiniana (interna y/o externa) por la pérdida de las proteínas de anclaje de la capa de células endoteliales y por la alteración de las células de Müller.

Por otro lado, también se produce una descompensación en el equilibrio entre el gradiente de presión oncótica e hidrostática en la barrera hematorretiniana, desequilibrio que contribuye al movimiento y acúmulo de fluido en el espacio extracelular (fig. 2).

Además, existen otros factores implicados en la génesis del edema como son la hipoxia retiniana, la síntesis de factores vasogénicos, que aumentan la permeabilidad vascular (VEGF, interleukina-6, angiotensina II), y las tracciones vítreo-maculares.

## FISIOPATOLOGIA DEL EMD



Figura 2: Fisiopatología del Edema Macular Diabético.

El fluido acumulado en el edema macular diabético se sitúa entre las capas nuclear interna y plexiforme externa de la retina (el denominado estrato de Henle), proporcionando a la retina un aspecto pálido y una coloración blanco-grisácea y, en ocasiones, adoptando un patrón quístico.

## DIAGNÓSTICO

Tradicionalmente se ha dicho que el diagnóstico inicial del EMD depende de la visualización en el fondo de ojo del engrosamiento de la retina en el área macular DME. Un engrosamiento que puede ir o no acompañado de exudados duros (fig. 3). Sin embargo, son varias ya las publicaciones en las que se refleja que tanto la biomicroscopia como la fotografía de fondo son insensibles a los cambios precoces/moderados de espesor retinianos.

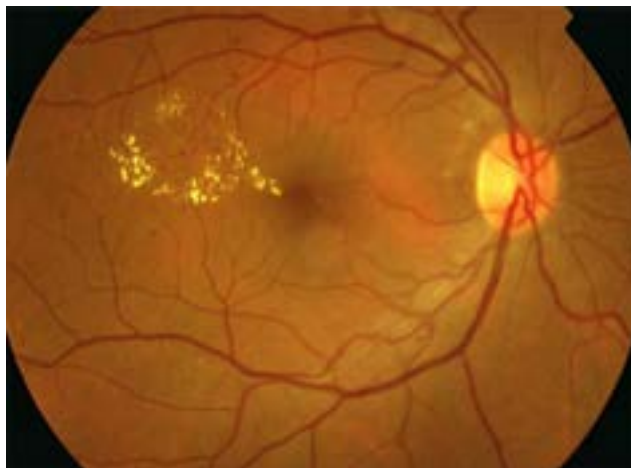
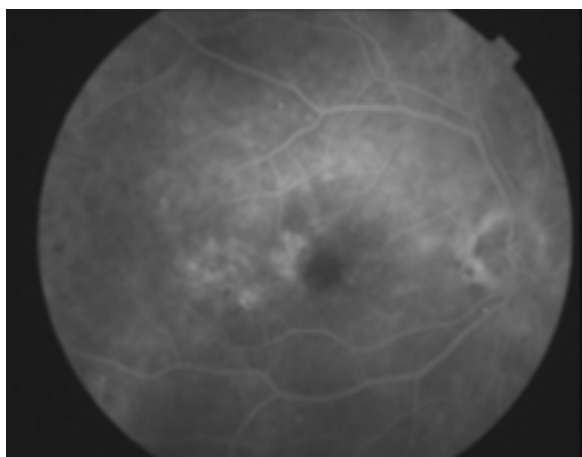


Figura 3: Exudación circinada en sector temporal superior de la macula y exudados en las 500 micras centrales en paciente con edema macular diabético.

Durante mucho tiempo la angiografía con fluoresceína sódica (AFG) se ha considerado la técnica «Gold Standard» en el diagnóstico del EMD. Permite de manera cualitativa ver el reflujo (fig. 4) y detectar las áreas de aumento de la permeabilidad y la no perfusión.



**Figura 4:** Resúmen tardío en sector temporal de mácula con quistes en paciente con EMD.

Sin embargo, se sabe que los hallazgos en la AFG no se correlacionan con la severidad clínica del engrosamiento retiniano o del edema. Para lo que si esta y ha estado indicada es para la planificación del tratamiento cuando la técnica a utilizar es la fotocoagulación láser o se quiere conocer el grado de isquemia periférica asociado.

Actualmente la llegada de la OCT de dominio espectral y su capacidad de proporcionar imágenes de alta resolución que permiten definir el edema y cuantificar el grado de engrosamiento hacen que esta se haya convertido en el Gold Standard en el diagnóstico y el manejo de los pacientes con edema macular diabético (fig. 5).

### DIAGNOSTICO POR IMAGEN DEL EMD



**Retinografía:** importante para documentar

**Autofluorescencia:** no papel definido en el EMD

**AFG:** útil para la tipificación del edema

**ICG:** no aporta mucha información

**OCT:** Es sin duda la prueba más importante

**OCT-A:** ES EL FUTURO INMEDIATO

**2015:** En el diagnóstico de las complicaciones oculares de la diabetes la imagen de campo amplio y la angiografía OCT (OCTA) surgen como pruebas complementarias de gran interés

**Figura 5:** Valor de las pruebas de imagen en el diagnóstico del edema macular diabético.

## CLASIFICACIÓN DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Existen varias clasificaciones del edema macular diabético que han sido surgiendo de manera paralela al desarrollo de las distintas pruebas de imagen.

**Clasificación del Edema Macular (ETDRS-1985):** en función de las características bio-microscópicas:

- \* Sin edema macular aparente
- \* Con edema macular clínicamente significativo:
  1. Engrosamiento retiniano dentro de 500  $\mu\text{m}$  del centro.
  2. Exudados duros dentro de 500  $\mu\text{m}$  del centro si se asocian a un engrosamiento de retina adyacente.
  3. Un área de engrosamiento retiniano del tamaño de al menos 1 área del disco, parte de la cual está a menos de 1 DD del centro.

**Clasificación Angiográfica del Edema Macular:**

1. EM focal: Área bien definida de difusión procedente de microaneurismas individuales o asociados.
2. EM multifocal: Con varias áreas de difusión.
3. EM difuso: Se ha definido como un área de hiperfluorescencia de difusión tardía  $\geq 2$  diámetros de papila con afectación foveal.
4. EM mixto: Ambos tipos de edema, focal y difuso, pueden coexistir dando lugar al llamado edema macular de tipo mixto.

Si se habla de angiografía de campo amplio el edema se clasifica en:

1. Edema provocado por exudación desde microaneurismas parafoveales.
2. Edema asociado a isquemia retiniana periférica.
3. Edema asociado a exudación perivascular activa procedente de neovasos.

**Clasificación basada en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT): Clasificación de Panozzo:**

**1. Atendiendo a la morfología**

- E1: Engrosamiento simple (en esponja, que afecta a las capas más externas de la retina y en donde no se observan espacios cistoides).
- E2: Engrosamiento cistoide. Engrosamiento de la retina que se asocia con quistes aumentando de severidad de «a» (de 2 a 4 pequeños quistes) hasta «c» (coalescencia de varios quistes)
- E3: Desprendimiento del neuroepitelio. Puede presentarse aislado o asociado a engrosamiento retiniano simple o quístico

**2. Atendiendo a la tracción**

- T0: ausencia de la línea hiperreflectante.
- T1: presencia de la línea continua hiperreflectante pegada a la retina, pero sin distorsionarla.
- T2: la línea continua hiperreflectante tiene múltiples puntos de unión a la retina y la distorsiona.
- T3: tracción anteroposterior con la configuración típica en «alas de gaviota».

## CLÍNICA DEL EDEMA

La clínica del EM es muy variada y depende en gran parte de la localización del edema. Si se trata de un edema focal y extrafoveal, puede cursar de forma asintomática. Cuando afecta a la fovea produce una disminución de la agudeza visual generalmente con cierto grado de metamorfopsia y disminución de la sensibilidad al contraste.

De hecho, el edema macular diabético está considerado como la causa más frecuente de discapacidad funcional severa en los diabéticos tipo 2

## TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Gracias a los avances experimentados en el conocimiento de la patogenia de esta enfermedad, el tratamiento del edema macular diabético no traccional con afectación central ha cambiado de forma importante y la farmacoterapia es sin duda el tratamiento de primera elección, por supuesto siempre acompañada de un buen control metabólico y de los factores de riesgo.

Es importante, a la hora de planificar el tratamiento, tener en cuenta que se trata de un proceso de etiopatogenia multifactorial y compleja, en el que intervienen distintos mediadores por lo que no hay un único tipo de edema sino varios de ahí que la clave del éxito del tratamiento resida en la individualización.

Dentro de la farmacoterapia y en función del tipo de edema y de las características del paciente se incluyen en los protocolos o guías de manejo los fármacos anti-iVEGF y los corticoides de entre los cuales es el fosfato de Dexametasona el más frecuentemente utilizado en la práctica clínica principalmente en pacientes con edemas refractarios a la terapia anti VEGF, aunque cada vez es mayor la tendencia a la utilización como primera intención.

Hoy en día el láser que ha sido considerado como tratamiento de primera elección durante más de 3 décadas ha quedado relegado a un segundo plano y se administra solo en los edemas maculares focales sin afectación central o como terapia de combinación.

El algoritmo de tratamiento propuesto por el International Council of ophthalmology está reflejado en el esquema de la figura 6. Un algoritmo que trata de recoger de manera esquemática los aspectos que condicionan el tratamiento individualizado del edema macular diabético (fig. 6).

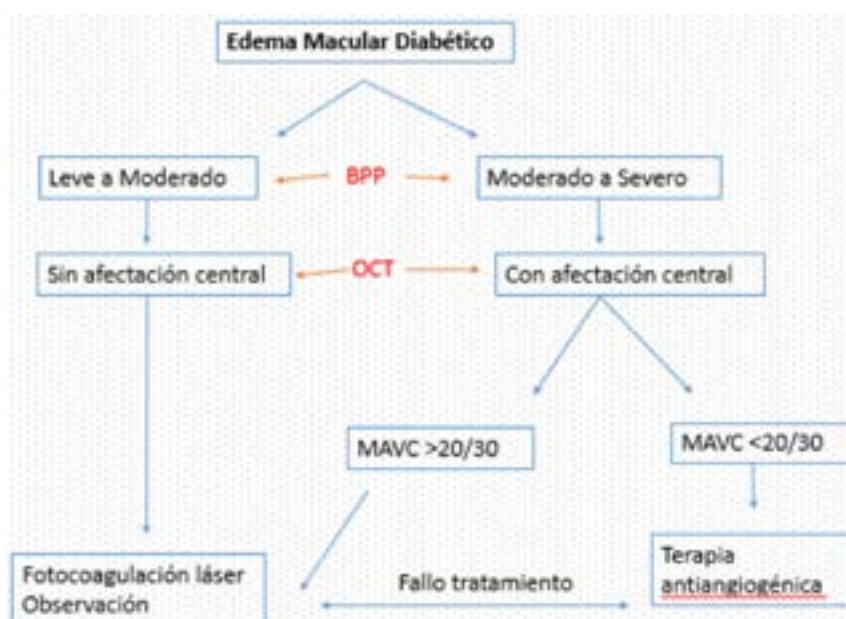
La terapia anti VEGF es hoy en día la terapia de primera elección para los pacientes con edema no traccional y afectación central y las razones que os justifican son las siguientes:

1. La primera y más importante que mejora el pronóstico funcional.

Fueron los estudios RISE y RIDE los primeros en demostrar que con esta terapia se podían conseguir mejorías de hasta más de 15 letras en un 40% de los pacientes y que un 90% conseguía mantener la agudeza visual, siendo este un porcentaje muy superior al del láser que según los resultados del ETDRS solo mantenía la agudeza

## 2.4D. Edema macular diabético

Alicia Pareja Ríos, María Isabel López Gálvez



**Figura 6:** Algoritmo terapéutico propuesto por el International Council of Ophthalmology para el tratamiento del edema macular diabético en 2017.

visual en el 50% de los casos y menos del 3% conseguía mejorías de la agudeza visual.

Posteriormente se han ido sucediendo numerosos estudios que no solo han reforzado la eficacia de Ranibizumab para esta indicación, sino que además han demostrado que este hecho es común a todos los fármacos antiangiogénicos administrados por vía intravítrea. En la parte de la derecha vemos como aflibercept consigue también en los estudios VISTA y VIVID mejorías muy significativas de la agudeza visual en estos pacientes (fig. 7).

<b>Ranibizumab:</b>	<b>*Pauta Mensual (RISE&amp;RIDE)</b>
	*Fase de carga + PRN (RESTORE)
	*Treat&Extend (RETAIN)
	*4-6+PRN (DRCR.net)
<b>Aflibercept:</b>	<b>*Pauta Mensual</b>
	*5 mensuales + bimestral
	*4-6+PRN (DRCR.net)
<b>Bevacizumab:</b>	<b>*PRN (Bolt)</b>
	*4-6+PRN (DRCR.net)

**Figura 7:** Pautas variables en función del fármaco elegido.



Es preciso tener en cuenta además que para que funcione el abordaje tiene que hacerse de forma precoz ya que las mejorías de la agudeza visual se observan ya desde la primera inyección y este es un hecho constante para todos los fármacos antiangiogénicos y además aplicarse de forma estricta para obtener el mayor beneficio

2. Modifica el curso de la enfermedad y tiende a estabilizarla.
3. Es eficaz y segura.
4. Amplia experiencia en la práctica clínica.
5. Su funcionamiento tiene una base patogénica.

Son numerosos los trabajos tanto de investigación básica como de investigación aplicada que demuestran que existe una correlación directa entre los niveles del VEGF y la severidad de la RD y el EMD. Aunque es cierto que no solo sucede con el VEGF sino también con otras citocinas proinflamatorias si bien el peso de las mismas varía en función del tiempo de evolución del edema macular diabético.

Es preciso tener en cuenta al hablar de la terapia antiVEGF que existe una gran variabilidad de la respuesta y que existen determinados factores tomográficos que nos ayudan a predecirla (fig. 8).

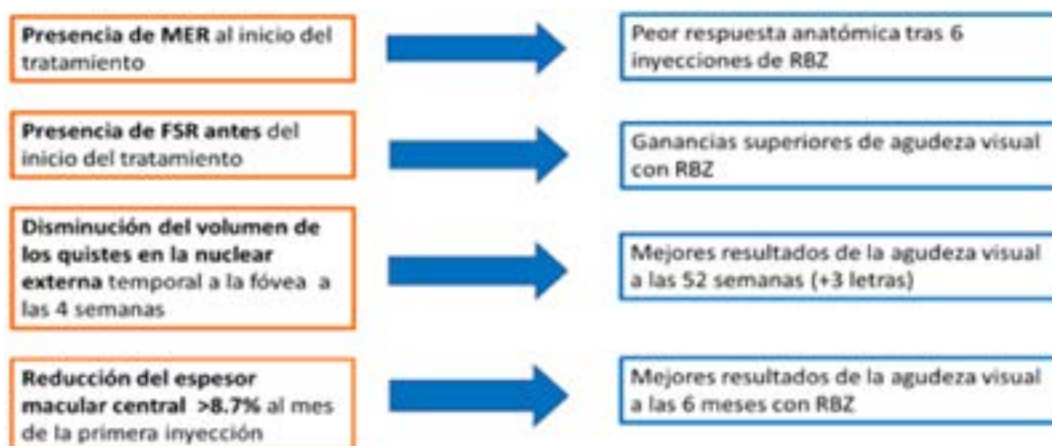


Figura 8: Factores tomográficos de respuesta.

En los pacientes con mala respuesta o respondedores incompletos se aconseja considerar el cambio de tratamiento y en este caso la primera opción terapéutica es el implante de dexametasona (OZURDEX). Una opción terapéutica que en la actualidad y gracias a la identificación de los biomarcadores de respuesta en la OCT también se considera una alternativa de primera elección en aquellos casos en los que se detecta la presencia de un claro componente inflamatorio. El régimen más utilizado para la administración del implante de dexametasona es «en función de necesidad o P.R.N».

Cuando se trata de edemas maculares crónicos que requieren de inyecciones repetidas del implante de dexametasona se plantea el cambio al implante de fluocinolona (ILUVIEN) de mayor duración (de hasta 3 años según los resultados de los estudios pivo-

tales FAME), y que ha conseguido mejorar el pronóstico funcional de muchos de estos pacientes.

Con ambos implantes los efectos secundarios más temidos (como en el caso de todos los corticoides) son la progresión de las cataratas y el aumento de la PIO.

## BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th ed; 2019.
2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35: 556-564.
3. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015; 2:17.
4. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F, Veritti D: Diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol* 2010; 47: 73-110.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs: an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98: 786-806.
6. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdager JT: Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682.
7. Colucciello M. Current intravitreal pharmacologic therapies for diabetic macular edema. *Postgraduate Medicine*. 2015; 127: 640-53.
8. Semeraro F, Morescalchi F, Cancarini A, Russo A, Rezzola S, Costagliola C. Diabetic retinopathy, a vascular and inflammatory disease: Therapeutic implications. *Diabetes Metab*. 2019; 45: 517-27.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Ranibizumab for treating diabetic macular oedema. Technology appraisal guidance [TA274]. 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta274>.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Dexamethasone intravitreal implant for treating diabetic macular oedema. Technology appraisal guidance [TA349]. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta349>.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Aflibercept for treating diabetic macular oedema. Technology appraisal guidance [TA346]. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta346>.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Ranibizumab for treating diabetic macular oedema. Technology appraisal guidance [TA274]. 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta274>.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Dexamethasone intravitreal implant for treating diabetic macular oedema. Technology appraisal guidance [TA349]. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta349>.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Aflibercept for treating diabetic macular oedema. Technology appraisal guidance [TA346]. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta346>.
15. Wong TY, Cheung N, Tay WT, Wang JJ, Aung T, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology*. 2008; 115: 1869-7.
16. Gale R, Scanlon PH, Evans M, Ghanchi F, Yang Y, Silvestri G, et al. Action on diabetic macular oedema: achieving optimal patient management in treating visual impairment due to diabetic eye disease. *Eye (Lond)* 2017; 31(S1): S1-S20.
17. Bressler SB, Liu D, Glassman AR, Blodi BA, Castellarin AA, Jampol LM, et al. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135: 558-68.
18. Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999; 77: 170-5.

## 2.4D. Edema macular diabético

Alicia Pareja Ríos, María Isabel López Gálvez

19. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1904-14. [PubMed] [Google Scholar].
20. Scottish Medicines Consortium. Fluocinolone acetonide 190 micrograms intravitreal implant (Iluvien®) - SMC No. (864/13) (Resubmission). 2014. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/fluocinolone-acetonide-iluvien-resubmission-86413/>.
21. Khan AR, Wiseberg JA, Lateef ZA, Khan SA. Prevalence and determinants of diabetic retinopathy in Al hasa region of saudi arabia: primary health care centre based cross-sectional survey, 2007-2009. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010 Jul; 17(3): 257-63. doi: 10.4103/0974-9233.65502. PMID: 20844683; PMCID: PMC2934719.