

# Protocolos de tratamiento de la maculopatía diabética

JC. Mesa-Gutiérrez<sup>1</sup>  
 J. Porta-Monnet<sup>2</sup>  
 I. Cabiró-Badimón<sup>2</sup>  
 V. Amías-Lamana<sup>2</sup>  
 A. Rouras-López<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Doctor en Medicina  
 FEBO (European  
 Board of  
 Ophthalmologists)  
<sup>2</sup>Licenciado  
 en Medicina

Servicio de  
 Oftalmología  
 Hospital Esperit Sant  
 Santa Coloma  
 de Gramenet  
 Barcelona

Correspondencia:  
 Juan Carlos Mesa Gutiérrez  
 Servicio de Oftalmología  
 Hospital Esperit Sant  
 Avda. Mossèn Pons  
 i Rabadà s/n  
 08923 Santa Coloma  
 de Gramenet. Barcelona  
 E-mail: juancarlosmesa@  
 excite.co.uk

## Resumen

Se presentan unas directrices generales con el objetivo de proporcionar una orientación en el manejo de la maculopatía diabética (MD) en un momento en el que han aparecido numerosas alternativas terapéuticas cuyo papel aún no está suficientemente definido.

En este documento se revisan las distintas opciones terapéuticas disponibles y su indicación más aceptada según el tipo de maculopatía diabética que presente el paciente. Se discute el tratamiento del edema macular (EM) diabético según las características angiográficas y tomográficas.

Se hace hincapié en la importancia del control metabólico del paciente (optimizar el control glucémico, de su hipertensión arterial y de la dislipemia) como tratamiento necesario y coadyuvante de su MD.

## Resum

Presentem unes directrius generals amb l'objectiu de proporcionar una orientació per al tractament de la maculopatia diabètica (MD) en un moment en què han aparegut nombroses alternatives terapèutiques, el paper de les quals no ha estat encara suficientment definit.

En aquest document revisem les diverses opcions terapèutiques disponibles i la indicació més acceptada per a la maculopatia diabètica que presenta el pacient. Discutim el tractament del edema macular (EM) diabètic segons les seves característiques angiogràfiques i topogràfiques.

Es dóna importància al control metabòlic del pacient (optimitzar el control glucèmic, de la hipertensió arterial i de la dislipèmia) com a tractament necessari i coadjuvant de la MD.

## Summary

We present general guidelines for treatment of diabetic maculopathy (DM) at a time when numerous therapeutic choices have been developed although their role has not yet been adequately defined.

The different therapeutic options available, and their most accepted indications depending on the degree of diabetic maculopathy, are reviewed. Treatment of diabetic macular edema depending on its angiographic and topographic characteristics is discussed. The importance of metabolic control of the patient is stressed (tight glycemic control, control of arterial hypertension and dyslipemia) in aiding the treatment of diabetic maculopathy.

## Introducción

El EM es la causa principal de pérdida visual en pacientes diabéticos en los países desarrollados. La prevalencia del EM está relacionada directamente con la duración de la enfermedad y se manifiesta más tempranamente tras el diagnóstico de diabetes mellitus (DM) en pacientes tipo 2 que en pacientes tipo 1. En pacientes con DM tipo 1, prácticamente no se observa EM en los primeros 10 años de la enfermedad pero aparece en un 32% al cabo de los

30 años del diagnóstico de DM. En pacientes con DM tipo 2 aparece en un 3% durante los primeros 3 años de la enfermedad frente a un 28% tras los 25 años del diagnóstico<sup>1</sup>.

En el Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) la incidencia a 10 años de EM fue de 20,1% en DM tipo 1, 25,4% en DM tipo 2 bajo tratamiento insulínico y 13,9% en DM tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales. El riesgo de desarrollar EM fue mucho mayor en aquellos

pacientes que tenían mayor severidad de retinopatía en el examen basal, mayores niveles de proteinuria y de HbA1C y un cambio mayor entre los niveles de HbA1C basal y a los 4 años: un mejor control glucémico estaba asociado a un menor riesgo de desarrollar EM (una disminución del 1% en el nivel de HbA1C llega a disminuir en un 30% la incidencia de EM)<sup>2</sup>.

El protocolo que presentamos sugiere líneas de actuación para diversos supuestos diabéticos, pero no pretende establecer criterios de obligado cumplimiento. Además, en modo alguno limita o vincula la libertad del oftalmólogo en su toma de decisiones para el tratamiento de un paciente determinado. Puede así optar por otra pauta distinta, dentro de las técnicas normales requeridas, si entiende que, según su experiencia, el resultado buscado exige otro tipo de tratamiento.

## Clasificación edema macular (ETDRS) (1985)

- Sin edema macular.
- Con edema macular (EM): engrosamiento retiniano dentro de un diámetro de disco (DD) del centro de la mácula (no es EM la difusión de fluoresceína en la angiografía fluoresceínica -AGF- si no existe engrosamiento). En el ETDRS también se clasificó como EM cuando existían exudados duros dentro de un DD del centro de la fovea.
- Con edema macular clínicamente significativo (EMCS)<sup>2</sup>:
  - Engrosamiento retiniano dentro de 500  $\mu$  del centro.
  - Exudados duros dentro de 500  $\mu$  del centro si se asocia a un engrosamiento de retina adyacente.
  - Un área de engrosamiento retiniano del tamaño de al menos un área del disco, parte de la cual está a menos de un DD del centro.
  - Es necesario tener en cuenta que la agudeza visual NO forma parte de la definición de edema macular y que ésta puede ir de 1.2 a percepción de luz (PL), ambas incluidas, y presentar EMCS.

## Clasificación angiográfica del EM

- EM focal: áreas bien definidas de difusión procedente de microaneurismas individuales o asociados.
- EM multifocal (que frecuentemente se confunde con el EM difuso).
- EM difuso: se asocia con frecuencia al edema macular quístico (EMQ). Se ha definido como

un engrosamiento retiniano mayor o igual a 2 diámetros de papila con afectación de alguna porción de la zona avascular foveal. Suele ser bilateral. Clínicamente se traduce en un área de edema poco definida, con pocos microaneurismas y pocos exudados duros, con más o menos isquemia en la angiografía (AGF), brillos, opacidad de la hialoides posterior y con o sin membranas epirretinianas.

- EM mixto.

## Modalidades de tratamiento

### Láser

Hasta ahora el único tratamiento que se ha demostrado eficaz a lo largo del tiempo para el tratamiento del EM es la fotocoagulación láser. El Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) demostró el beneficio significativo de la fotocoagulación con láser focal en el EMCS. Sin embargo, a pesar de que el riesgo de pérdida visual moderada disminuye en un 50%, el 12% de los ojos tratados presentan pérdida visual de 3 líneas o más a los 3 años de seguimiento y sólo el 3% ganan 3 líneas o más. Hasta el 26% de los pacientes con EM sufren pérdida progresiva de visión pese a la fotocoagulación.

La recomendación del ETDRS cuando existe EMCS es tratar las siguientes lesiones que se encuentran en un radio de 2 DD del centro de la fovea<sup>1,2</sup>:

- Puntos discretos de hiperfluorescencia retiniana o escape que estén a 500 micras o más del centro de la fovea (muchos son microaneurismas).
- Áreas de escape difuso en la retina:
  - Microaneurismas.
  - Anomalías microvasculares intra-retinianas.
  - Lecho capilar retiniano hiperpermeable.
- Fugas situadas a 300-500 micras del centro de la fovea si el ojo ya ha recibido tratamiento previo y el EMCS persiste, a menos que existan zonas de isquemia capilar perifoveal que puedan agravarse con el tratamiento.

Una vez diagnosticados el EMCS y formulada la indicación de fotocoagulación es preciso distinguir entre el edema macular focal y el edema macular difuso, ya que la técnica de tratamiento es algo diferente: para ello es conveniente disponer de una AGF que muestre el tipo de edema y las zonas de escape y que servirá, asimismo, para identificar la zona foveal.

El tratamiento focal consiste en la fotocoagulación individual de todos los microaneurismas que distan entre 500 y 3.000 micras del centro de la mácula. Pretende sellar la fuga responsable del edema con un blanqueamiento u oscurecimiento de los microaneurismas: el tamaño del impacto debe ser 100

micras y el tiempo de exposición 0,1 segundos. En los casos de edema macular difuso se recomienda un tratamiento en rejilla que cubra todas las zonas de escape difuso y de no perfusión dentro de las 3000 micras centrales: los impactos deben ser de 100-150 micras, de 0,1 segundos de duración y estar separados entre sí por un diámetro de quemadura. Las quemaduras deben ser supraliminares y generalmente suaves<sup>2</sup>.

### Esteroides

Las prostaglandinas se han implicado en la patogénesis del edema macular al causar un aumento en la permeabilidad vascular retiniana. Su utilidad también radica en la supresión de la secreción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Los esteroides se han utilizado en el tratamiento del EM desde hace mucho tiempo por sus propiedades anti-inflamatorias, específicamente la inhibición de la producción de prostaglandinas. La inyección intravítrea se ha propuesto como una manera de proporcionar el esteroide al segmento posterior. La triamcinolona acetónido es un agente comercialmente disponible, pero no específicamente formulado para uso intraocular. La dosis más utilizada es de 4mg/0.1 ml. Es conveniente eliminar el conservante antes de la inyección.

Actualmente se desconoce cuál es la estrategia ideal. Se desconoce cuál es el tratamiento inicial más efectivo: el láser como tratamiento inicial seguido de

los esteroides si el edema persiste; o los esteroides como tratamiento inicial seguido de fotocoagulación de los microaneurismas si el edema persiste. También desconocemos el efecto y frecuencia de múltiples inyecciones.

### Anti-VEGF

En la retinopatía diabética, el VEGF es producido en respuesta a la hipoxia causada por la alteración estructural de los capilares. El VEGF es uno de los principales mediadores de la alteración de la barrera hemato-retiniana y de la producción de angiogénesis en la retina isquémica. El VEGF tiene propiedades proinflamatorias, al inducir la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 y la adhesión de leucocitos a la pared endotelial. La neutralización del ICAM-1 evita la estasis leucocitaria y la rotura de la barrera hemato-retiniana.

### Vitrectomía

El vítreo ha sido implicado tanto en la formación como en la exacerbación del EM. Varios autores han demostrado que la vitrectomía con extracción de hialoides posterior elimina la hiperpermeabilidad retinováscular en 45-92% de los ojos<sup>3</sup>. Algunos autores sugieren que los ojos sin fotocoagulación macular previa tiene un mejor pronóstico. Otros han reportado mejores agudezas visuales en ojos con EM de corta duración. Varios factores explican el mecanismo de acción de la vitrectomía: la vitrectomía vacía la cavidad vítrea de VEGF, mejora la oxigenación y elimina la tracción vítreo-macular<sup>4</sup>.

## Edema macular diabético

### Valoración previa a la actuación terapéutica (Figura 1)

Si en la retinopatía diabética, el control sistémico es indiscutible, en el edema macular esto resulta aún más evidente. Se debe insistir en el control de la glucemia, HgbA1C, presión arterial, sobrepeso y lípidos. Enviar al endocrino/internista/nefrólogo si es necesario. Es realmente asombroso cómo mejoran algunas retinopatías diabéticas al mejorar el control metabólico. Si existe mal control metabólico puede posponerse el tratamiento del edema macular hasta que éste mejore.

La valoración del edema debe incluir siempre mejor agudeza visual corregida, examen biomicroscópico, retinografía y OCT. La angiografía fluoresceínica (AGF) puede no ser necesaria en algunos casos claros de depósitos circinados donde se ve el origen de la exudación.

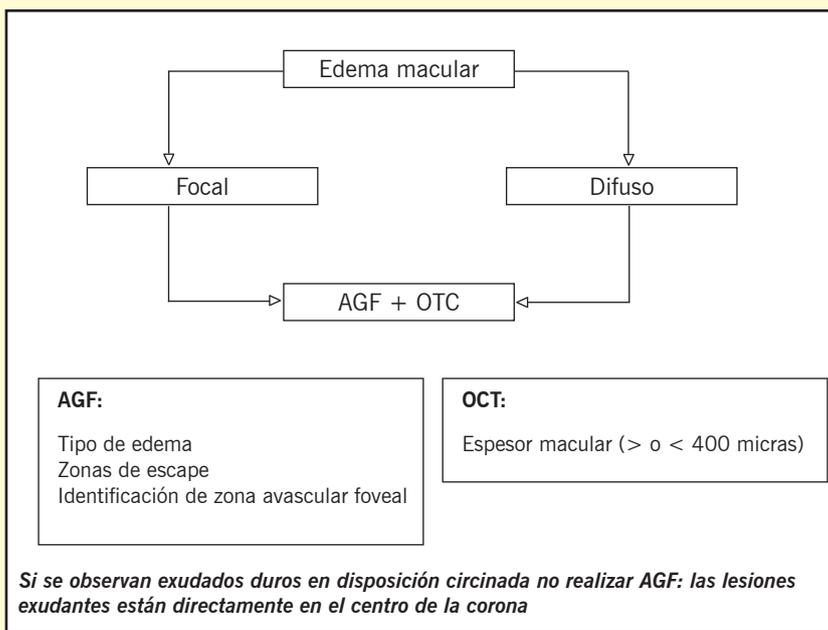


Figura 1. Pruebas complementarias para el tratamiento del edema macular

### Opciones terapéuticas

#### Edema macular clínicamente significativo (EMCS) focal o multifocal (Figura 2)

El tratamiento de elección de este tipo de edema continúa siendo la fotocoagulación focal. En casos excepcionales en los que el engrosamiento macular central dificulte la laserterapia focal, que suele corresponder a valores de OCT superiores a 400 micras, podría proponerse corticoterapia local/anti-VEGF y una vez se logra la reducción del edema, se procedería a las 3-4 semanas a la fotocoagulación focal.

En caso de tracción vítreo-macular se procedería a cirugía vítreo-retiniana (CRV)<sup>5-9</sup> con o sin disección de membrana limitante interna (MLI)<sup>10-12</sup> y triamcinolona acetónido intravítrea (TAIV)(\*). La eficacia de la disección de la MLI está en estudio y no se disponen de datos concluyentes sobre su impacto en la evolución del EM.

Si no mejora sería tratado como un edema macular focal o multifocal sin tracción.

#### EMCS difuso (Figura 3)

Cuando existe un síndrome de tracción vítreo-retiniana la indicación terapéutica es la CRV con extracción de hialoides posterior siendo opcional la disección de la MLI y el uso final de TAIV(\*)<sup>13,14</sup>. Si no mejora sería tratado como un edema macular difuso sin tracción.

Si no existe tracción, la opción actualmente aceptada es el tratamiento con láser en rejilla modificada. Se usan quemaduras menos intensas (gris suave) y más pequeñas (50µ) y se tratan los microaneurismas de forma directa pero sin intentar conseguir el cambio de coloración de los mismos.

Asimismo trata zonas de engrosamiento retiniano y áreas de no perfusión que se crean en relación con el edema. Como los resultados de este tratamiento

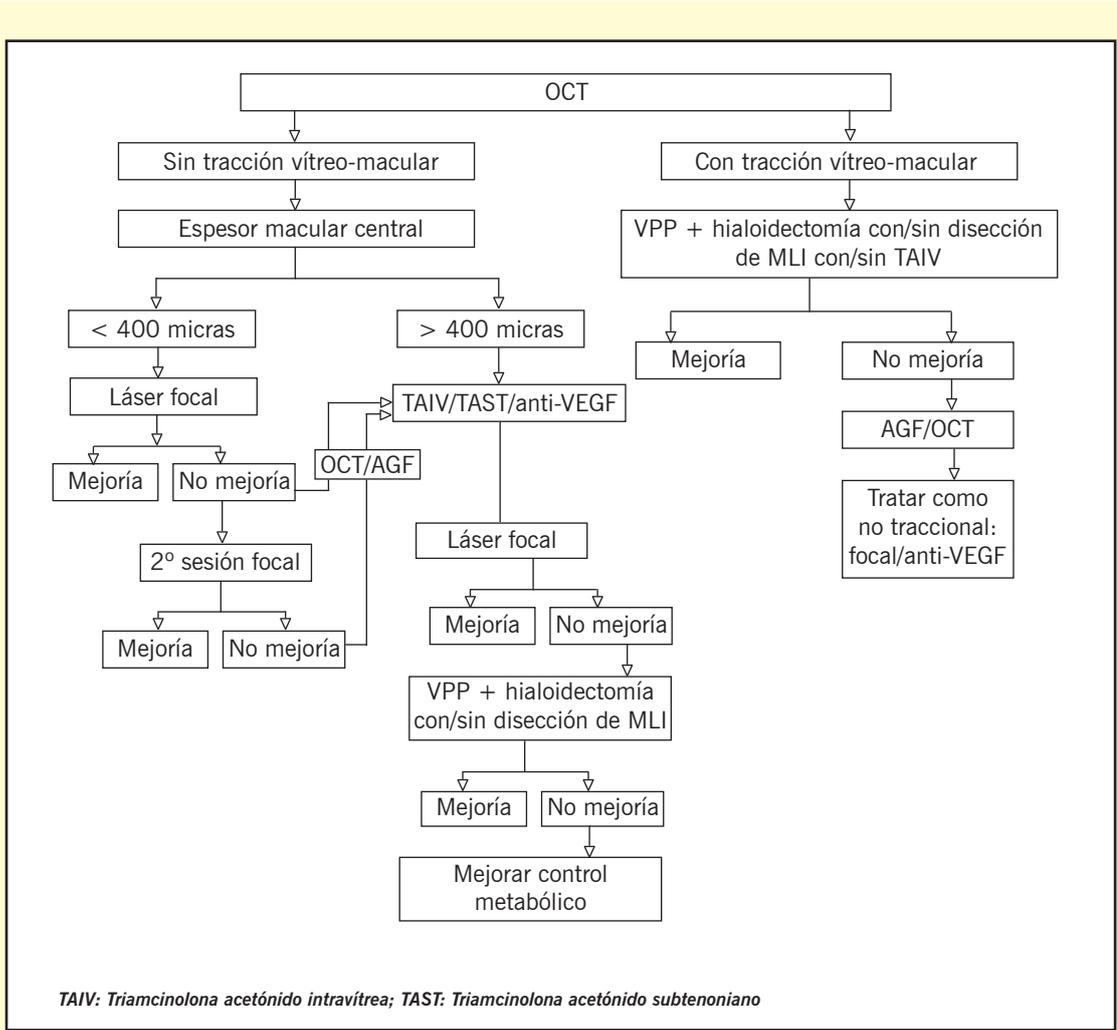
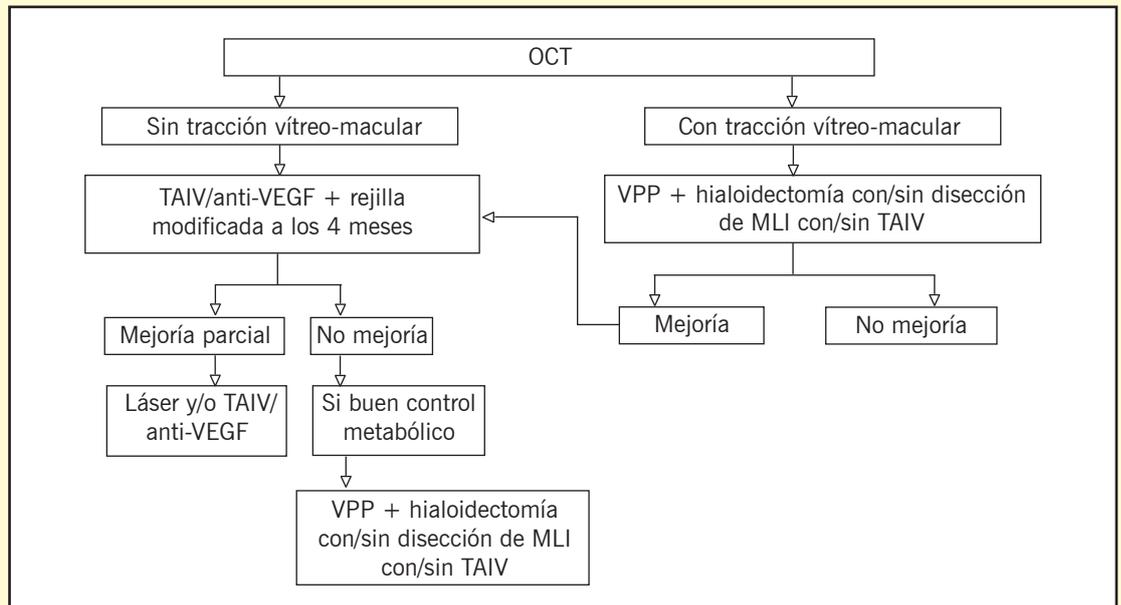
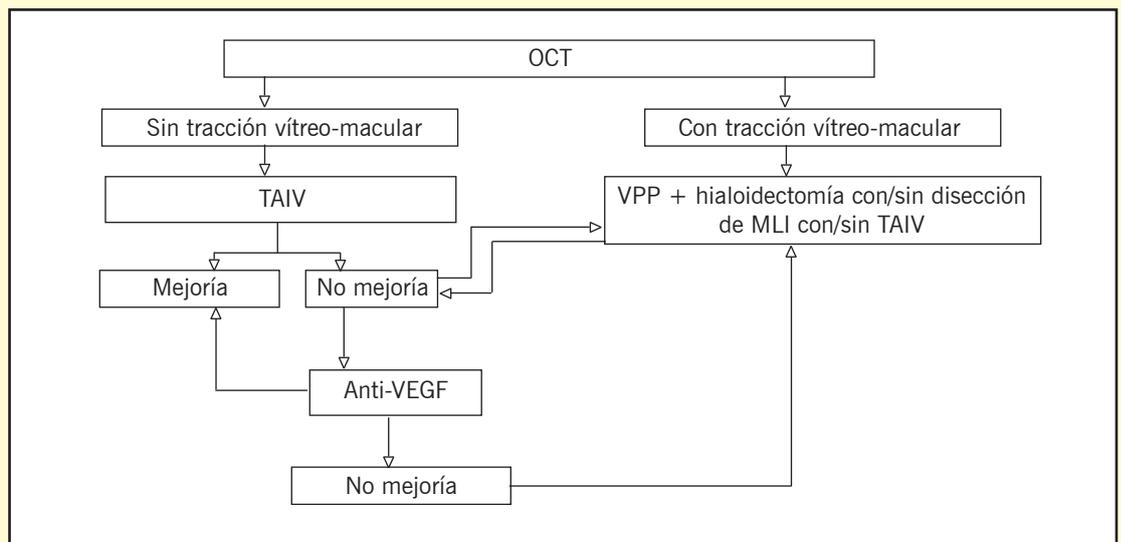


Figura 2. Tratamiento del edema macular focal

**Figura 3.**  
**Tratamiento del edema macular difuso**



**Figura 4.**  
**Tratamiento del edema macular cistoide**



no son del todo satisfactorios existen algunas alternativas terapéuticas que, aunque existen numerosos indicios acerca de su efectividad, no están aún suficientemente probadas. Entre ellas nosotros nos inclinamos por la administración de una inyección intravítrea de triamcinolona(\*) seguida, a las 2-3 semanas, de laserterapia en rejilla modificada. Si no fuera posible el uso de la TAIV, se plantea como alternativa los antiangiogénicos intravítreos<sup>15-21</sup> o la corticoterapia subtenoniana<sup>22</sup>. Cuando el edema se reduce intentaremos localizar las zonas de fugas más evidentes y actuar sobre ellas con láser.

Si no mejora se usarán antiangiogénicos(\*)<sup>21</sup>, bien el empleado previamente u otros. Si no responden

las opciones terapéuticas son muy reducidas y sólo en casos muy seleccionados se realizará CRV<sup>23,25</sup>.

#### *Edema macular quístico (Figura 4)*

Ante un Edema Macular difuso Quístico (EMQ) con tracción vitreomacular se propone CRV sin disección de la membrana limitante interna (MLI) en aquellos casos en que se desconozca el tiempo de evolución o que éste sea superior a 6 meses (por el riesgo a inducir un agujero macular). En casos de que sea inferior a 6 meses podría realizarse la disección de la MLI.

En los pacientes afectos de EMQ en los que no exista evidencia de tracción lo más indicado es la TAIV(\*)

seguido de forma opcional de antiangiogénicos y/o rejilla modificada<sup>26</sup>.

## Bibliografía

1. Early treatment Diabetic Retinopathy Study Group. ETDRS Report nº 9. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991;98:766-95.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
3. Harbour J, Smiddy W, Flynn H, Rubsamen P. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrana. *Am J Ophthalmol* 1996;121:405-13.
4. Pendergast S, Hassan T, Williams G. Vitrectomy for difusse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaoid. *Am J Ophthalmol* 2000;130:178-86.
5. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447-9.
6. Cabrera López F, Cabrera Marrero B, Baeta Bayón L, Jerez Olivera E, Cardona Guerra P. Actualización en el diagnóstico y tratamiento del edema macular diabético. *Arch Soc Can Oftalmol* 2005;16:69-82.
7. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992;99:753-9.
8. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, Cox MS, Margherio RR, Ferrone PJ, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000;130:178-86.
9. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996;121:405-13.
10. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000;20:126-33.
11. Avic R, Karderli B, Avic B, Simsek S, Baykara M, Kahveci Z, et al. Pars plana vitrectomy and removal of the internal limiting membrane in the treatment of chronic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:845-52.
12. Recchia FM, Ruby AJ, Recchia CA. Pars plana vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in the treatment of persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;139:447-54.
13. David J, Browning CM, Powers F, Powers ME. Comparison of the magnitude and time course of macular thinning induced by different interventions for diabetic macular edema: implications for sequence of application. *Ophthalmology* 2006;113:1713-9.
14. Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F, Celik E. Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;139:795-801.
15. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695-705.
16. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26:275-8.
17. Friedlander SM, Welch RM. Vanishing disc neovascularization following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1365.
18. Mason JO, Nixon PA, White MF. Intrvitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:685-8.
19. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:961-9.
20. Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Banker JM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in partients with center involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1706-12.
21. The Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized, double-masked, trial of pegaptanib, an antivascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-57.
22. Thomas ER, Wang J, Ege E, Madsen R, Hainsworth DP. Intravitreal triamcinolone acetonide concentration after subtenon injection. *Am J Ophthalmol* 2006;142:860-1.
23. Haritoglou C, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, Gandorfer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
24. Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;122:258-60.
25. Otani T, Kishi S. A cotrolled study of vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2002;134:214-9.
26. Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;140:695-702.

\*La triamcinolona intravítrea y los antiangiogénicos están en fase de ensayo clínico. Su uso precisa el consentimiento informado por escrito del paciente y la autorización de un protocolo de tratamiento específico autorizado por la Agencia Española del Medicamento.