

Actualización en la epidemiología del Edema Macular diabético

P. Romero¹
M. Almena²
M. Baget²
I. Méndez¹
M. Salvat²

¹Doctor en Medicina y Cirugía
²Licenciado en Medicina y Cirugía
Servicio de Oftalmología
Hospital Universitario Sant Joan de Reus
Departamento de Medicina y Cirugía
Universidad Rovira y Virgili
Institució responsable:
Hospital Universitario San Juan Reus

Correspondencia:
Pedro Romero Aroca
Ample 55, 1º
43202 Reus. Tarragona
E-mail:
promero@grupsagessa.com

Resumen

Introducción: En el presente estudio revisamos los conocimientos actuales de la epidemiología del edema macular diabético.

Material y métodos: Mediante la revisión de la bibliografía indexada en el Medline, analizamos los datos epidemiológicos más importantes publicados sobre el edema macular diabético.

Resultados: La incidencia de edema macular es de un 13,6% en los pacientes diabéticos tipo 1 a los 10 años de seguimiento, y de un 12,6% en los pacientes tipo 2. Siendo el factor de riesgo más importante el mal control de la glicemia. Los niveles de lípidos se asocian a la presencia de exudados duros; y el control de la hipertensión arterial y de la posible insuficiencia renal asociada mejoran el edema macular en los pacientes tipo 2

Conclusiones: Ante la aparición de nuevos tratamientos del edema macular diabético, la determinación de los factores de riesgo epidemiológico, es esencial para evaluar la eficacia de los mismos.

Resum

Introducció: En el present estudi revisem els coneixements actuals de l'epidemiologia de l'edema macular diabètic.

Material i mètodes: Mitjançant la revisió de la bibliografia indexada en el Medline, analitzem les dades epidemiològiques més importants publicades de l'edema macular.

Resultats: L'incidència de l'edema macular es d'un 13,6% en els malalts diabètics tipus 1 i d'un 12,6% en els tipus 2, al final de un seguiment de 10 anys de durada. El factor de risc més important es la presència de mal control en els valors de la glucèmia. Els nivells de lípids s'associen amb la presència d'exudats durs; i finalment el control de l'hipertensió arterial i de l'insuficiència renal milloren l'edema macular en els malalts tipus 2.

Conclusions: Davant l'aparició de nous tractaments per l'edema macular, la determinació dels factors de risc epidemiològic es essencial per avaluar l'eficàcia dels mateixos.

Summary

Introduction: We present a study over the actual acknowledgments of epidemiology of diabetic macular oedema.

Methods: A search of the bibliographic databases (Medline) was conducted; selected relevant studies were scrutinized and included in the review.

Results: The incidence of diabetic macular oedema at 10 years was 13.6% in insulindependent diabetes and 12.6% in noninsulindependent diabetes. The worse control of glicemia was associated with macular oedema. The lipid levels was associated with hard exudates; and the control of arterial hypertension and renal failure ameliorate the macular oedema in non-insulindependent diabetes.

Conclusions: As new therapies for diabetic macular oedema emerge, the need of epidemiological data becomes important to be able to asses the impact and effectiveness of these therapies.

Introducción

La retinopatía diabética sigue siendo actualmente una de las primeras causas de ceguera y baja visión en los países desarrollados; así el estudio EURODIAB¹ encuentra en Europa una prevalencia de ceguera de 2,3% entre los pacientes diabéticos de su estudio. Según el ETDRS² las causas de ceguera en los pacientes con retinopatía diabética serían: en primer lugar la presencia de hemorragia vítrea preretiniana, y en segundo lugar el edema macular. Tendríamos que añadir a estos resultados el número de pacientes con baja visión (agudeza visual comprendida entre 0,1 y 0,4) que sería provocada por la presencia de edema macular (EM) como factor más importante.

La presencia de edema retiniano se puede definir como un aumento de líquido a nivel tisular provocando un engrosamiento de la retina. Este acumulo de líquido puede ser: en primer lugar intracelular o edema citotóxico, en el cual se produce un exceso de iones de sodio intracelulares; y en segundo lugar extracelular o edema vasogénico, en este caso se produce un exceso de acumulo de líquido a nivel extracelular, asociándose la alteración de la barrera hemato-retiniana externa³. En los pacientes con edema macular diabético se producen ambos tipos de edema desde las fases iniciales del mismo.

La presencia de hiperglicemia produce un aumento de lactato, sorbitol y fosfatos; lo que dará lugar a la aparición de edema intracelular; este provocará la formación de sustancias como: el óxido nítrico, los radicales libres o el VEGF (Vascular endothelial growth factor), que producirán lesiones vasculares y rotura de la barrera hemato-retiniana interna con formación de edema extracelular. Esta ruptura de la barrera hemato-retiniana interna a nivel de los capilares retinianos, no puede ser compensada por los mecanismos de reabsorción existentes en los capilares sanos y a nivel del epitelio pigmentario de la retina. Así mismo es posible que se asocie una disfunción a nivel de la barrera hemato-retiniana externa³. El resultado es un acumulo de líquido a nivel del espacio extracelular principalmente, en las capas plexiforme externa (capa de Henle) y nuclear interna, pudiendo aparecer espacios quísticos a nivel de la primera acumulándose a veces debajo de la retina neurosensorial (desprendimiento seroso de la retina).

El EM sobre todo su forma quística puede sufrir oscilaciones probablemente dependientes de diversos factores, como el estado glicémico del paciente, cambios volumétricos en el espacio intravascular o la relación existente entre la retina y el vítreo adyacente^{4,5}.

El diagnóstico de EM diabético tiene actualmente como referencia obligada el estudio ETDRS. Según este grupo se define como edema macular clínicamente significativo, si existe la presencia de cualquiera de los siguientes supuestos⁶:

- Engrosamiento retiniano dentro de las 500 micras centrales contando desde el centro de la fóvea.
- Presencia de exudados duros dentro de las 500 micras centrales si se asocian a engrosamiento de la retina adyacente; pero no los exudados duros que restan tras desaparecer el engrosamiento retiniano.
- Presencia de zonas de engrosamiento de retina del tamaño de un diámetro de un diámetro papilar o mayor; si alguna parte del mismo está dentro de un diámetro papilar, contando desde el centro de la fóvea.

En el resto del presente estudio aplicaremos el concepto de edema macular diabético a aquél que es clínicamente significativo, tal y como queda definido por el estudio del ETDRS.

La clasificación del edema macular diabético ha sufrido diferentes procesos. La primera que tuvo amplia aceptación fue la de Bresnick⁷ que dividió a los pacientes en:

- Edema macular focal: exudados circinados ± edema macular quístico
- Edema macular difuso: Edema macular quístico presente frecuentemente, con escasos exudados
- Maculopatía isquémica

Más recientemente en la Academia Americana de Oftalmología se ha propuesto una nueva clasificación de los pacientes con edema macular en⁸:

- Edema macular leve: engrosamiento retiniano leve o exudados duros en el polo posterior pero alejados del centro de la mácula (Figura 1).
- Edema macular moderado: engrosamiento retiniano o exudados duros cerca del centro de la mácula pero sin afectar lo afectado (Figura 2).
- Edema macular severo: engrosamiento retiniano o exudados duros afectando el centro de la mácula (Figura 3).

Finalmente la introducción de la tomografía por coherencia óptica (OCT), ha permitido observar nítidamente el grosor del área macular, con lo que podemos cuantificar el edema existente y su mejoría con los diversos tratamientos efectuados. El empleo de la OCT⁹ ha permitido clasificar el edema macular en:

- Espongiforme

Estudios de incidencia y prevalencia de edema macular diabético

Así como los estudios epidemiológicos de retinopatía diabética son numerosos, los realizados exclusivamente en pacientes con edema macular diabético son menos frecuentes; estando los datos de prevalencia y de incidencia de edema macular incluidos, en numerosas ocasiones, dentro de los estudios de retinopatía diabética.

La prevalencia de edema macular oscila entre un 7,5%¹⁰ y un 15,2%¹¹; los autores del presente artículo encontraron una cifra de prevalencia de un 7,9% en un estudio poblacional realizado sobre todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de una área básica rural en Cataluña¹².

Respecto a los estudios de incidencia la variabilidad de las cifras es menor si bien existen pocos estudios realizados. Así Klein, *et al.* encuentran en Wisconsin una incidencia de un 13,6% en los pacientes diabéticos tipo 1 a los 10 años de seguimiento, y de un 12,6% en los pacientes tipo 2¹¹. En otro estudio realizado por Susan Vitale, *et al.* realizado en el Wilmer Eye Institute encuentra una incidencia a los 7 años de un 6,7%¹³.

Hemos de apuntar que el edema macular diabético puede tener cierto grado de regresión, por lo cual los estudios de prevalencia o de incidencia pueden infravalorar la afectación real de dicha entidad. Así el ETDRS⁶ encontró que durante el seguimiento de sus pacientes, un 35% de ojos sufrieron resolución espontánea del EM dentro de los seis meses siguientes al inicio del estudio. Igualmente Hikichi T, *et al.*¹⁴, encontró en su estudio que un 33% de ojos con edema macular, este desapareció espontáneamente a los seis meses.

Factores de riesgo epidemiológico

Sexo, raza, edad

En los diversos estudios publicados es común observar que ni el sexo ni la raza ni la edad de los pacientes, influyen en la aparición o desarrollo del edema macular. Solamente una edad temprana en el momento del diagnóstico, en los pacientes con DM tipo 2 se asocia con una mayor incidencia de aparición de edema macular¹¹.

Figura 1.
Edema macular leve, engrosamiento retiniano leve y exudados duros en el polo posterior pero alejados del centro de la mácula

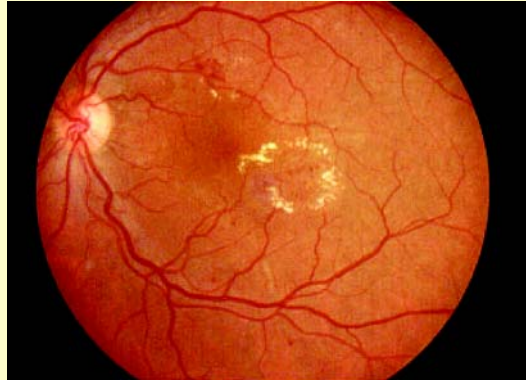


Figura 2.
Edema macular moderado, engrosamiento retiniano y exudados duros cerca del centro de la mácula pero sin afectar al mismo



Figura 3.
Edema macular severo, engrosamiento retiniano y exudados duros afectando el centro de la mácula



- Desprendimiento seroso sub-retiniano
- Quístico

Estas tres formas de presentación pueden observarse de forma separada, o en combinaciones en el mismo paciente.

Tipo de DM y tratamiento con insulina

Respecto al tipo de DM existe la creencia que el edema macular es más frecuente en los pacientes con DM tipo 2 respecto a los tipo 1. Pero los estudios publicados demuestran que el EM es ligeramente más frecuente en la DM tipo 1. Así Klein, *et al.*¹¹ encuentran una incidencia a los 10 años de un 13,6% en los pacientes tipo 1 frente a un 12,6% en los tipo 2. Esta discrepancia respecto a la creencia de una mayor presencia de EM en los pacientes tipo 2, se explica por que al ser más numeroso el grupo de pacientes con DM tipo 2, existe un mayor número de pacientes con EM que son diabéticos del tipo adulto. Además podríamos añadir que los pacientes diabéticos tipo 1, presentan pérdida de agudeza visual de forma más frecuente por la aparición de la forma proliferativa de retinopatía diabética, lo que acaba de confundir la visión que se tiene de estos conceptos.

Existen diferencias en la incidencia de EM según el tipo de DM y la duración de la misma, así Klein, *et al.*¹¹ encuentran que en la diabetes tipo 1 la incidencia anual es de 2,3% por año, dentro de los primeros 4 años de seguimiento, pasando a ser de un 2,0% anual en los siguientes seis años hasta completar los 10 años de seguimiento. Por el contrario en el grupo de pacientes con diabetes tipo 2 la incidencia anual dentro de los primeros 4 años es de solo un 1,4%, y aumenta a un 2,4% en los siguientes seis años de seguimiento.

Respecto al tratamiento con insulina, Klein, *et al.*¹¹ demostró que los pacientes con una incidencia más elevada de edema macular son los diabéticos tipo 2 insulino-tratados siendo de un 17,6% a los 10 años de seguimiento, frente al 9,2% de incidencia en los pacientes diabéticos tipo 2 no insulino-tratados y el 13,6% en los diabéticos tipo 1.

Tipo de retinopatía diabética asociada

Para Klein, *et al.*¹¹ la incidencia de EM aumenta en aquellos casos con una retinopatía diabética acompañante más severa, tanto en los pacientes tipo 1 como en los tipo 2. Si bien en los pacientes con DM tipo 1 se asocia con mayor frecuencia a las formas proliferativas de retinopatía y en los tipo 2 a las formas moderada y severa de la misma.

Tiempo de evolución de la DM

La duración de la DM es uno de los factores de riesgo de desarrollo de edema macular, si bien a dife-

rencia de lo que sucede en la aparición de retinopatía diabética, no es el más importante. Así al aumentar el tiempo de evolución de la DM aumenta la prevalencia de edema macular¹¹.

Tanto la DM tipo 1 como en la tipo 2 la incidencia de EM presenta picos de mayor incidencia. Así en los pacientes con DM tipo 1 existe un aumento progresivo de la aparición de EM hasta los 14 años de duración de la diabetes, momento en que existe un pico de incidencia mayor (34,4%) descendiendo progresivamente a partir de este momento hasta alcanzar una incidencia de solo el 16,7% a los 30 años de evolución. Igualmente en los pacientes con DM tipo 2 la incidencia de EM aumenta progresivamente hasta los 12 años de duración, momento en que se alcanza un pico de incidencia que se sitúa en un 37,6%, descendiendo a partir de este momento hasta alcanzar un solamente un 3,8% a partir de los 25 años de evolución de la diabetes¹¹.

Control de la glucemia

La presencia de niveles elevados de HbA1c se asocia a una mayor incidencia de EM en todos los estudios publicados, tanto para los pacientes con DM tipo 1 o tipo 2^{11,12,15-17}. Todos estos estudios previos se vieron corroborados por el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) en pacientes diabéticos tipo 1¹⁷⁻¹⁹, en el se demostró que el control de la glucemia es uno de los factores más importantes en el desarrollo del edema macular¹⁷⁻¹⁹.

El DCCT demostró que un estricto control de la glucemia, durante un periodo prolongado (se siguieron 1.441 pacientes con DM tipo 1, durante un periodo medio de 6,5 años) redujo la incidencia de EM, con un riesgo relativo de un 0,78, siendo el porcentaje de cambio de - 22,1%.

No obstante el DCCT puso también en evidencia, que en el grupo de pacientes sometidos a un estricto control de la glucemia (bien mediante el uso de bomba de insulina o bien múltiples inyecciones de insulina), y sobre todo en el subgrupo de pacientes con niveles elevados de glucemia, aparecía EM durante el primer año en un 2,78% frente a un 1,72% en el grupo de pacientes sometidos a control convencional de la DM. Este empeoramiento ya no existía en el siguiente periodo de tiempo así a partir del primer año y hasta el tercer año de seguimiento, la presencia de EM se producía en un 3,58% de casos en el grupo de pacientes con tratamiento convencional frente a un 2,61% en el grupo con tratamiento intensivo. Podemos concluir pues que un control es-

tricto instaurado bruscamente en los pacientes diabéticos puede desencadenar la aparición de EM²⁰.

Presencia de hipertensión arterial (HTA)

En los estudios realizados por Klein, *et al.*^{11,21-23}, se apuntaba ya que la HTA era un factor relacionado con la aparición de retinopatía diabética²¹⁻²², hecho corroborado por otros estudios multicéntricos como el EURODIAB¹. Respecto a la influencia de la HTA sobre la aparición de EM la relación no está tan claramente demostrada. Así Klein, *et al.*¹¹, a los 10 años de seguimiento de sus pacientes, encuentra un mayor incidencia de EM en los pacientes con niveles elevados de tensión arterial diastólica en los pacientes con DM tipo 2, pero no en los diabéticos tipo 1. Pero estos resultados se contradicen con los primeros que encontró en los primeros 4 años de seguimiento²³, en este primer estudio la hipertensión arterial diastólica se asociaba a la presencia de edema macular, solamente en los pacientes con DM tipo 1 y no con los tipo 2.

Relacionada con la presencia de hipertensión arterial, deberíamos citar como factor de riesgo importante en la aparición de EM, los niveles elevados de presión de perfusión ocular. La presión de perfusión ocular puede definirse como una combinación de los niveles de tensión arterial y de presión intraocular. Así la medición de la presión de perfusión ocular se realiza mediante la fórmula siguiente:

$$PPO = 2/3 (TAD + (TAS - TAD)/3) - PIO$$

Siendo PPO = presión de perfusión ocular; TAD = tensión arterial diastólica; TAS = Tensión arterial sistólica t PIO = Presión intraocular.

El estudio de Klein, *et al.*¹¹ concluye que los niveles elevados de presión de perfusión ocular se correlacionan con una mayor incidencia de EM en los pacientes con DM tipo 2 pero no en los tipo 1.

De estos estudios se puede concluir que el control de la HTA es tan importante como el control de la glicemia para evitar la aparición y posterior progresión del EM²¹⁻²⁵, si bien su efecto sobre el edema macular sigue siendo motivo de discusión.

Presencia de microalbuminuria o nefropatía diabética

La microangiopatía diabética se presenta en forma de RD a nivel ocular y nefropatía a nivel renal, la relación entre ambas ha sido motivo de diversos estudios, y aunque se ha querido buscar una relación

directa en la aparición de ambas, lo cierto es que no van juntas la mayoría de las veces.

Como forma precoz de lesión renal se produce la aparición de microalbuminuria, este se ha demostrado como fase previa a la aparición de nefropatía diabética (con 6 a 12 meses de antelación) en los pacientes con DM tipo 1; no así en los pacientes diabéticos tipo 2, en los que la microalbuminuria sólo se ha podido correlacionar con la aparición de lesiones cardiovasculares.

No existe evidencia de asociación entre la aparición de microalbuminuria y EM, en la literatura consultada. Los autores por su parte no encontraron ninguna asociación de microalbuminuria y una mayor prevalencia EM en un estudio transversal sobre una población rural¹².

La asociación de nefropatía diabética y la aparición de formas graves de retinopatía (edema macular, retinopatía diabética proliferativa) se ha demostrado en diversos estudios^{13,15,26-27}, pero no la relación inversa.

Para el estudio más extenso como es el de Klein, *et al.*²⁷, la presencia de insuficiencia renal al inicio del estudio no resultó ser un factor de riesgo en la aparición de EM.

Nivel de lípidos y aterosclerosis

La relación entre los niveles de colesterol y la aparición de EM han sido estudiados por diversos autores sin encontrar una asociación clara entre ambos²¹⁻²⁸. Por el contrario en la literatura si que existen estudios, que correlacionan los niveles elevados de colesterol y la mayor presencia de exudados en la retina²⁹. Recientemente Klein, *et al.*³⁰, han publicado un estudio en el que relacionan la presencia de exudados duros con niveles elevados de colesterol LDL y lipoproteína A.

La presencia de exudados duros en la mácula, es un factor de mal pronóstico en los ojos con edema macular; así el EDRS³¹ demostró que la severidad de los exudados duros es un factor predictivo de baja visión (inferior a 0,5), asimismo la presencia de exudados duros severos se asocia al desarrollo de fibrosis subretiniana³².

En un reciente estudio de Gordon, *et al.*³³ realizado con un hipolipemiente (paravastatina) se observó la disminución en el número de exudados duros al disminuir las cifras de colesterol total y colesterol LDL en los seis pacientes de su estudio tras un año de seguimiento, si bien la agudeza visual solo mejoró en un de los mismos.

Algunos autores han postulado la cirugía con la extracción de los exudados duros, como un mecanismo de mejoría de la agudeza visual en estos pacientes, pero los estudios publicados hasta la actualidad no son randomizados y la mejoría de la agudeza visual podría ser producida por otros factores³⁴⁻³⁵.

Los autores encontraron que niveles elevados de colesterol HDL, se asociaban a una menor prevalencia de EM, pero como hicimos constar en nuestro artículo, la presencia de niveles elevados de colesterol HDL se asocia a un mejor control metabólico de la DM, podría pues ser este último el factor que se correlacionaría con la menor prevalencia de EM^{12, 15}.

Finalmente la aterosclerosis de la arteria carótida interna o de la oftálmica con estenosis pueden producir por sí mismas hipoxia e isquemia de la retina. En un estudio de Klein, *et al.*³⁰, publicado recientemente se ha asociado su presencia con la RD si bien no con su severidad.

En resumen el control de los lípidos séricos parece ser importante, en los pacientes con edema macular y presencia de exudados duros, ya que éste parece reducir el número de exudados duros presentes en la mácula del paciente diabético.

Relación vítreo-retiniana

La relación existente entre el vítreo y la retina a nivel macular ha sido objeto de múltiples estudios, con diversos resultados^{14,36-39}. En 1991 el ETDRS comunicó⁶ que un 35% de ojos sufrieron resolución espontánea del EM dentro de los seis meses siguientes. A esta publicación se asoció la realizada por Lewis, *et al.*³⁶ en 1992, en la que describía el resultado quirúrgico mediante vitrectomía posterior en 10 pacientes con EM difuso, en estos pudo objetivar la presencia de una hialoides posterior engrosada, en los cuales la agudeza visual mejoró en 9 de los 10 casos, tras la cirugía. Paralelamente Effenterre, *et al.*⁴⁰ encontraron la regresión del EM difuso en 12 pacientes de 22 intervenidos de vitrectomía posterior y pelado de la hialoides posterior.

A estos estudios siguieron otros como los de Harbour, *et al.*⁴¹ y de Gandorfer, *et al.*³⁷, que asociaba el pelado de la membrana limitante interna. Respecto a la relación entre mejoría de la agudeza visual y mejoría del espesor macular, Massin, *et al.*⁴² encontró que la vitrectomía posterior se traducía en un aumento de agudeza visual solo en aquellos pacientes en los que se objetivaba la presencia de tracción macular, pero no en los que no aparecía dicha tracción en la OCT, si bien en ambos grupos de pacientes el espesor macular disminuía.

De todas maneras en la mayoría de estudios aparecidos con posterioridad, se puede objetivar que la vitrectomía posterior mejora el espesor del EM, si bien el mismo tiende a regresar en el postoperatorio.

Se han postulado diferentes mecanismos de acción de la vitrectomía posterior, desde la eliminación de la tracción ejercida por el vítreo sobre el área macular, o la disminución de la cantidad de factores vasoproliferativos (VEGF)⁴³ al no quedar retenidos por el vítreo, disminuyendo el tiempo de contacto con la retina. Recientemente Stefánson⁴⁴ ha propuesto como explicación, que existiría una mejoría en la oxigenación de las capas internas de la retina desde el vítreo, mediante el aporte mayor de oxígeno procedente de áreas más periféricas mejor oxigenadas hacia las áreas de isquemia, gracias a un aumento en las corrientes generadas en el fluido existente en la cavidad vítrea tras la vitrectomía.

Efecto de la panfotocoagulación retiniana.

El tratamiento del edema macular focal de elección actualmente sigue siendo la fotocoagulación focal, el ETDRS⁶ demostró que mediante su uso la agudeza visual mejora en un 20% de casos y en el resto la agudeza visual tiende a conservarse. Así mismo los pacientes jóvenes responden mejor al tratamiento; el mecanismo por el cual la edad influye en el resultado de la fotocoagulación láser se desconoce; una posible hipótesis apunta a que el efecto del láser sería la estimulación del epitelio pigmentario de la retina, para que éste repueble las áreas afectadas por el láser, en este caso la presencia de un EPR joven actuaría de forma más vigorosa en el efecto de bombeo del fluido retiniano^{43,45}.

En diversos estudios se objetiva que la realización de panfotocoagulación láser empeora o produce la aparición de edema macular⁴⁶⁻⁵². Así Donald, *et al.*⁴⁹ en una revisión de 175 pacientes tratados por retinopatía diabética proliferativa con factores de alto riesgo, encontraron que un 43% de casos presentaban un aumento del edema macular pre-existente, que persistía a las 10 semanas de la panfotocoagulación; tras 15 meses de seguimiento un 27% de los casos seguía con edema macular si bien solo en el 8% se traducía en pérdida de agudeza visual.

Igualmente el ETDRS⁵² demostró que en un 10% de casos de pacientes, sometidos a panfotocoagulación retiniana, se producía un descenso de su agudeza visual debida a la aparición de edema macular o un empeoramiento del mismo si ya existía.

Ante estos hechos el estudio ETDRS⁵¹ aconseja empezar tratando las lesiones causantes del edema macular, antes de iniciar la panfotocoagulación; y en caso de necesidad de empezar el tratamiento de forma inmediata, aconseja asociar a la fotocoagulación focal de la macula la fotocoagulación del área nasal, siguiendo con el lado temporal tras dos semanas de descanso. Así mismo recomienda realizar la panfotocoagulación en más sesiones de lo habitual, disminuyendo el número de impactos por sesión.

Cirugía de la catarata

La presencia de catarata es frecuente en los pacientes diabéticos, como demostró Edere, *et al.*⁵³ en su estudio sobre la población de Framingham, en el que observó una mayor presencia de cataratas en los pacientes diabéticos. En un estudio de Klein, *et al.*⁵⁴ en los pacientes diabéticos tipo 1 la duración de la DM era el factor de riesgo más importante en la aparición de cataratas; siendo la edad, la severidad de la retinopatía y el uso de diuréticos (para tratar la hipertensión arterial), los factores de riesgo en los pacientes con DM tipo 2.

Si no existe retinopatía diabética previa el resultado de la cirugía suele ser bueno, pero si hay retinopatía puede empeorar tras la cirugía de la catarata. La complicación más grave que puede aparecer tras la cirugía de la catarata, es el glaucoma neovascular, que puede aparecer en aquellos pacientes con retinopatía diabética previa, sobre todo en caso de rotura de la cápsula posterior. En segundo lugar el resultado visual se puede ver afectado por la aparición o empeoramiento de un edema macular⁵³⁻⁵⁸. Por desgracia en la actualidad, no se ha podido identificar ningún factor de riesgo antes de la cirugía de la catarata, que permita evitar la aparición de edema macular en el postoperatorio.

En caso de que exista EM previamente, este puede empeorar tras la cirugía de la catarata, teniendo lugar alrededor de la sexta semana tras la intervención quirúrgica⁵⁸. Para evitar su empeoramiento se puede tratar el edema existente, antes de la cirugía de la catarata, pero habitualmente esto es dificultoso; en este caso se debería proceder al tratamiento láser en el curso de la 2ª o 3ª semana post intervención.

Por otra parte tras la cirugía de catarata puede aparecer un edema macular quístico; esta forma de edema es más frecuente en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. Así Menchini, *et al.*⁵⁹ en un estudio sobre dos grupos de pacientes uno sin DM, y el otro con DM pero sin retinopatía diabética a los 30 días de la cirugía de catarata (cirugía mediante

técnica extractacapsular); observándose en la angiografía fluoresceínica difusión de contraste, en un porcentaje similar en ambos grupos de pacientes (69% en los pacientes con DM y 63% en los pacientes sin DM); pero a los 90 días el porcentaje era más elevado en los pacientes con DM (65%) frente a un 33% en los no diabéticos; y al cabo de un año de la cirugía persistía la pérdida de contraste en un 24% de los pacientes con DM frente a un 0% en los no diabéticos. Si bien dicho estudio se realizó mediante extracción extracapsular de catarata, hemos de recordar que no hay diferencias significativas entre la aparición de edema macular quístico angiográfico, en los pacientes operados de catarata mediante facoemulsificación o extracción extracapsular⁶⁰.

De todo lo anterior se puede deducir:

- Los pacientes con retinopatía diabética previa a la cirugía de catarata, tienen un riesgo más elevado de desarrollar edema macular quístico en el postoperatorio.
- Los pacientes con edema macular previo a la cirugía, deberían ser tratados mediante fotocoagulación láser antes de la misma.
- Todos los pacientes con retinopatía diabética antes de la cirugía de la catarata deben revisarse, en el postoperatorio de forma más frecuente que los pacientes sin DM.

Si bien, como hemos dicho, no tenemos actualmente ningún sistema para deducir que pacientes se comportarán peor en el postoperatorio, y se agravará o aparecerá retinopatía diabética o edema macular en el postoperatorio, debemos destacar que recientemente Funatsu, *et al.*⁶¹ han correlacionado la presencia de niveles elevados de VEGF, a nivel de la cámara anterior, con la aparición de EM en el postoperatorio; de confirmarse podría ser un posible mecanismo de detección de aquellos pacientes que se comportarán peor en el postoperatorio de la cirugía de la catarata.

Maculopatía isquémica

Esta entidad ha suscitado poco interés en la literatura científica, debido a la dificultad de su diagnóstico y evaluación. Es conocida que su presencia empeora el pronóstico visual, de aquellos pacientes que se han de someter a tratamiento mediante fotocoagulación láser.

Su diagnóstico se basa en la exploración mediante angiografía fluoresceínica, que permite identificar las

áreas de no perfusión a nivel macular, denominada zona avascular central (ZAF) que varía entre 400 a 500 micras de diámetro.

El ETDRS⁶² clasificó la zona avascular central (FAZ) en cuatro grados de menor a mayor afectación:

- grado 0 = zona avascular central normal
- grado 1 = irregularidades visibles pero no definitivamente anormales
- grado 2 = evidencia de destrucción de un tamaño menor a la mitad de la circunferencia inicial
- grado 3 = destrucción de un tamaño igual o superior a la mitad de la circunferencia inicial

La prevalencia y la incidencia de la maculopatía isquémica ha sido relativamente poco estudiada. Solamente el ETDRS⁶² ha estudiado la presencia de las zonas de oclusión capilar macular; según este estudio un 22,3% de diabéticos presentan algún tipo de lesión isquémica dentro de las 500 micras centrales. Su presencia se asocia en un 36,4% de casos a edema macular clínicamente significativo.

Su aparición parece ser más elevada en los pacientes con DM tipo 2 tras 15 años de evolución de la DM. En un estudio realizado por Mansur, *et al.*⁶² no se ha hallado ninguna relación entre la lesión de la zona avascular central y la hipertensión arterial o el tratamiento mediante insulina de la DM.

La traducción funcional de la maculopatía isquémica, está poco estudiada, pero diversos autores⁶³⁻⁶⁶ coinciden en que existe una correlación estrecha entre el área de isquemia y la agudeza visual. La afectación de la agudeza visual tiene lugar desde el momento que la zona a-vascular central aumenta hasta 1000 micras, momento en que las arteriolas maculares se ven afectadas por la oclusión⁶⁶⁻⁶⁷. Las zonas de isquemia se pueden asociar a un edema macular que tiene lugar en las zonas adyacentes a la isquemia, sería como una respuesta a la misma, siendo este intento de perfusión del área isquémica insuficiente, estos puntos de pérdida de contraste se asocian a zonas de isquemia recientes, por el contrario en zonas de isquemia antiguas, no existe apenas pérdida de contraste adyacente al área isquémica⁶⁷⁻⁶⁸.

La pérdida de agudeza visual, cuando tiene lugar, no se recupera jamás, a pesar del control metabólico estricto del paciente, o el tratamiento mediante fotocoagulación láser. Se ha observado que en un 8,7% de ojos afectados de isquemia macular tiene lugar un proceso de recanalización vascular, en la angiografía fluoresceínica, pero que no se traduce en una recuperación de la agudeza visual⁶⁸. En cualquier caso la presencia de isquemia macular puede

inducir la aparición de neovasos, que se situarán en la periferia media o en la papila.

No existe actualmente ningún tratamiento para la isquemia macular, en caso de edema macular asociado, la realización de una fotocoagulación focal o una rejilla macular no consigue la mejoría de la visión en estos pacientes.

Discusión

Al iniciar el estudio de los artículos publicados hasta la actualidad, sobre el edema macular diabético, lo primero que salta a la vista es que la mayoría de los mismos, están incluidos dentro de estudios realizados sobre retinopatía diabética y no de forma exclusiva sobre edema macular; este hecho hace que sean muy heterogéneos, tanto en la selección de los pacientes como en las técnicas de estudio empleadas. Esto conlleva a que así como en el caso de la retinopatía diabética los factores de riesgo epidemiológicos quedan bien definidos, en el caso del EM no sea tan exacto el estudio de los mismos. Pocos estudios epidemiológicos se han realizado de forma tan extensa como el de Klein, *et al.*^{11,23} en Wisconsin, siendo este uno de los más importantes como punto de referencia al estudiar la epidemiología del edema macular, si bien como hemos indicado al principio los resultados los incluye dentro de su estudio de retinopatía diabética. Los resultados que obtiene los publica en dos partes diferentes, una a los cuatro años de seguimiento de sus pacientes y la segunda a los 10 años de seguimiento, gracias a este extenso seguimiento a lo largo de los años los datos epidemiológicos que obtiene se han convertido en punto de referencia para cualquier estudio epidemiológico del edema macular diabético.

De las publicaciones revisadas en el presente estudio podemos deducir que el edema macular diabético se asocia principalmente a un pobre control metabólico de la DM, siendo más frecuente su aparición en aquellos pacientes con niveles elevados de HbA1c; así mismo el control de los lípidos en sangre parece que es un factor importante para disminuir el número e importancia de exudados duros, cuya presencia va a empeorar el resultado visual final del paciente.

Si bien en la retinopatía diabética el tiempo de evolución de la DM, es el factor de riesgo más importante, en el caso del EM aunque si aumenta la presencia de EM con la duración de la DM, hemos de recordar el hecho de la existencia de unos picos importantes de incidencia de EM, a los 14 años de evolución en los pacientes tipo 1 y a los 12 años en los tipo 2.

Al igual que en el caso de la retinopatía diabética el control de la hipertensión arterial sería una de las metas a conseguir, para disminuir la incidencia de EM, si bien los estudios revisados entran en contradicción entre sí, como es el caso del de Klein, *et al.*^{11,23} a los cuatro años de seguimiento y el del mismo autor a los diez años de seguimiento de la población estudiada. Igualmente en los pacientes con insuficiencia renal su control parece ser importante para la mejoría del EM si este ya existe.

Especial mención debemos hacer sobre la presencia de catarata en los pacientes diabéticos, y el tratamiento quirúrgico de la misma, tal y como hacemos referencia en el texto actualmente no podemos aún conocer que pacientes van a desarrollar retinopatía diabética y/o edema macular tras la cirugía de la misma, por tanto debemos prestar especial atención a los pacientes diabéticos que deban ser intervenidos de catarata, mediante un seguimiento post quirúrgico más frecuente de los mismos.

Respecto al tratamiento del edema macular diabético el ETDRS⁶ definió como fundamental la aplicación de la fotocoagulación láser. Pero su aplicación en los pacientes con edema macular severo, o edema difuso si empleamos la clasificación de Bresnick, los resultados obtenidos son peores; en estos pacientes se ha ensayado el tratamiento mediante vitrectomía posterior o inyección intravítrea de triamcinolona, obteniendo mejores resultados; así el estudio de la relación existente entre vítreo y mácula ha despertado gran interés recientemente, apareciendo numerosos estudios, en los que se evidencia que la tracción vítreo macular es origen de algunos casos de edema severo. Gracias a la aportación de la OCT en la exploración de la mácula, es de prever que en el futuro nuevas informaciones nos lleven a cambiar muchas de las hipótesis actuales sobre el origen y tratamiento del edema macular diabético.

Finalmente el papel de la relación entre el vítreo y la mácula, parece ser un factor muy importante a tener en cuenta, toda vez que la vitrectomía posterior disminuye el engrosamiento macular, independientemente de que existan signos de tracción vítreo o no.

Conclusiones

Ante la aparición de nuevos tratamientos del edema macular diabético, deberíamos tener en cuenta que la determinación de los factores de riesgo epidemio-

lógico, es esencial para evaluar la eficacia de los mismos. Sería pues necesario la realización de nuevos estudios, centrados en el edema macular diabético y que nos ayuden a comprender mejor la patogenia del EM.

Bibliografía

1. Sjolie AK, Stephenson J, Aldington S, Kohner E, Janka H, Stevens L, Fuller J. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Ophthalmology* 1997;104:252-60.
2. Fong DS, Ferris III FL, Davis MD, Chew EY, and for the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. *Am J Ophthalmol* 1999;127:137-41.
3. Cunha-Vaz J. Diabetic macular oedema. *Eur J Ophthalmol* 1998;8:127-30.
4. Coscas G, Gaudric A. Natural course of nonaphakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984;28 (suppl):471-84.
5. Massin-Korobelnik P, Gaudric A, Coscas G. Spontaneous evolution and treatment of diabetic cystoid macular edema. *Graefes Arch Ophthalmol* 1994;232:279-89.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic macular retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-85.
7. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:301-1317.
8. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kämpic A, Pararajasegaram R, Verdager JT, representing the Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-82.
9. OTAN T, Kishi S, Maruyana Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999;127:688-93.
10. Flores CM, Castellanos, Piñero A. RD, situación de nuestra área hospitalaria. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1996;71:65-72.
11. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic retinopathy. XIV. Ten year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217-28.
12. Romero P, Calviño O, del Castillo D. Estudio epidemiológico de RD, en una área básica de salud. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75:147-52.

13. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, et al. Clinically significant macular edema in type 1 diabetes. Incidence and risk factors. *Ophthalmology* 1995;102:1170-6
14. Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A. Association between the short-term natural history of diabetic macular oedema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1997;104:473-8.
15. Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, Mendez I Risk factors for diffuse and focal macular edema. *Diabetes Complications* 2004;18:211-5.
16. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye* 2004; 18:963-83.
17. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the diabetes control and complications trial. *Ophthalmology* 1995;102:647-61.
18. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:36-51.
19. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
20. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-86.
21. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992; 15:1875-91.
22. Klein BE, Klein R, Moss SE, Palta M. A cohort study of the relationship of diabetic retinopathy to blood pressure. *Arch Ophthalmol* 1995;113:601-6
23. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Demets KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
24. Fuller JH. Hypertension and diabetes: Epidemiologic aspects as a guide to management. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:S63-S66.
25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes; UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-18.
26. Kofoed-Enevoldsen A, Jensen T, Borch-Johnsen K, et al. Incidence of retinopathy in type 1 diabetes: association with clinical nephropathy. *J Diabet Complications* 1987;1:96-9.
27. Klein R, Moss SE, Klein BEK. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 1993;100:1140-6.
28. Fuller JH. Hypertension and diabetes: Epidemiologic aspects as a guide to management. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:S63-S66.
29. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15: 1875-91.
30. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105: 1801-15.
31. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudates. *Ophthalmology* 1991;98: 1261-5.
32. Fong DS, Segal PP, Myers F, Ferris FL, Hubbard LD, Davis MD. Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS Report 23. *Arch Ophthalmol* 1997;115: 873-7.
33. Gordon B, Chang S, Kavanagh M, Berrocal M, Yannuzzi L, Robertson C, Drexler A. The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991;112: 385-91.
34. Takagi H, Otani A, Kiryu J, Ogara . New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999;106:249-57.
35. Fong DS. Discussion of Takagi H, Otani A, Kiryu J, Ogara. New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999;106:257-8.
36. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmol* 1992;99:753-9.
37. 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.
38. Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Resolution of diabetic cystoid macular edema associated with spontaneous vitreofoveal separation. *Am J Ophthalmol* 135:116-8.
39. Yamamoto T, Hitani K, Tsukahara I, Yamamoto S, Kawasaki R, Yamashita H, Takeuchi S. Early postoperative retinal thickness changes and complications after vitrectomy for diabetic acular edema. *Am J Ophthalmol* 2003;135:14-9.
40. Van Effenterre G, Guyot-Argenton CL, Guiberteau B, Hany I, Lacotte H. Oedèmes maculaires induits par la contraction de la hyloïde postérieure. *J fr Ophthalmol* 1993;16:602-10.

41. Harbour JW, Smidy WE, Flynn HW, Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996;121:405-13.
42. Massin P, Duguid G, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2003;135:169-77.
43. Murata T, Nakagawa K, Khalil A, Ishibashi T, Inomata H, Sueishi K. The relation between expression of vascular endothelial growth factor and breakdown of the blood retinal barrier in diabetic rat retinas. *Lab Invest* 1996;74:89-825.
44. Stefánson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:435-40.
45. Mikuzawa A, Okisaka S, Jing LG. Histopathological study on the monkey retina and choroid by diode laser endophotocoagulation. *Nippon Gakkai Zasshi* 1991;95:114-22.
46. Browning DJ, Zhang Z, Benfield JM, Scott AQ. The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1997;04:466-472.
47. Chew EY, Ferris FL, Csaky KG, Murphy RP, Agrón E, Thomson DJS, Reed GF, Schachat AP. The long term effects of laser treatment in patients with diabetic retinopathy. The ETDRS follow-up study. *Ophthalmology* 2003;10:1683-9.
48. Meyers SM. Macular edema after scatter laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1980;0:210-216.
49. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following preretinal photocoagulation. *Retina* 1985;5:5-10.
50. Ferris FL, Podgor MJ, Davis MD. ETDRS report nº 12. Macular oedema in diabetic retinopathy study patients. *Ophthalmology* 1991;98:823-33.
51. Lövestam-Adrian M, Agardh E. Photocoagulation of diabetic oedema complications and visual outcome. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:667-71.
52. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98:823-33.
53. Ederer F, Hiller R, Taylor HR. Senile lens changes and diabetes in two population studies. *Am J Ophthalmol* 1981;91:381-95.
54. Klein BEK, Klein R, Moss SE. Prevalence of cataracts in a population-based study of persons with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1985;92:1191-6.
55. Dowler JG, Hykin PG, Lightman SL, Hamilton AM. Visual acuity following extracapsular cataract extraction in diabetes: a meta-analysis. *Eye* 1995;9:313-7.
56. Pollack A, Dotan S, Oliver M. Course of diabetic retinopathy following cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1991;75:2-8.
57. Pollack A, Dotan S, Oliver M. Progression of diabetic retinopathy after cataract extraction. *Br J Ophthalmol* 1991;75:547-51.
58. Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG, Hamilton AM. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999;106:663-8.
59. Menchini U, Bandello F, Brancato R, Camesaca F, Galdini M. Cystoid macular oedema after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation in diabetic patients without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1993;77:208-11.
60. Cataract management guideline panel. Management of functional impairment due to cataract in adults. *Ophthalmology* 1993;100(suppl):221S-222S.
61. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Shimizu E, Mimura T, Hori S. Prediction of macular edema exacerbation after phacoemulsification in patients with non proliferative diabetic retinopathy. *J of Cataract and Refract Surg* 2002;28:1355-63.
62. ETDRS report nº 11. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. *Ophthalmology* 1991;98:807-22.
63. Mansour AM, Schachat A, Bodiford G, Haymond R. Foveal avascular zone in diabetes mellitus. *Retina* 1993;13:125-8.
64. Smith R, Lee CM, Charles HC, Farber M, Cunha-Vaz JG. Quantification of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1987;105:218-22.
65. Ticho U, Patz A. The role of capillary perfusion in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1973;76:880-6.
66. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Palta M, Groo A, Korh K. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1286-93.
67. Bresnick GH, Engerman R, Davis MD, De Venecia G, Myers FL. Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976;81:694-709.
68. Yaman Y, Oka Y, Ohnishi Y, Ishibashi T, Inoguchi T. Reflow of obstructed capillaries in the maculae of humans with diabetic retinopathy, observed by fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 1988;72:660-5.