

## Seminarios de diabetes

# Tratamiento con láser en la retinopatía diabética

## *Laser treatment in diabetic retinopathy*

M.D. Pinazo Durán, J.J. García Medina

Laboratorio de Oftalmología Experimental. Unidad de Investigación Oftalmológica «Santiago Grisolia». Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana. Hospital Universitario «Doctor Peset». Valencia

### Resumen

La diabetes mellitus es una de las principales causas de ceguera en la población adulta. La retinopatía diabética es la complicación ocular más frecuente en los pacientes diabéticos, con una incidencia de afectación binocular muy elevada. Para evitar la evolución de la enfermedad diabética retiniana y la pérdida de la visión, el tratamiento por excelencia ha sido el empleo del láser, que ha reducido la morbilidad oftalmológica de los pacientes con diabetes, junto con el control exhaustivo de la glucemia y de los factores de riesgo asociados, como la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y, en algunos casos, la gestación. Los pasos iniciales para la utilización del láser en el tratamiento de la enfermedad retiniana diabética fueron establecidos hace cincuenta años por el oftalmólogo alemán Meyer-Schwickerath, aunque fue Duke-Elder quien consiguió, unos años más tarde, la regresión de los exudados duros tras la fotocoagulación retiniana con láser en el transcurso de una retinopatía diabética circinada. Éstas fueron las bases que contribuyeron a consolidar las diferentes técnicas de aplicación del láser en la retinopatía diabética, y que van a ser abordadas en esta revisión, junto con las normas establecidas por los estudios multicéntricos internacionales que se ocupan de la regulación del diagnóstico y tratamiento de la esta retinopatía a fin de preservar la visión.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, retinopatía diabética, láser.

### Abstract

Diabetes Mellitus is a major cause of blindness in the adult population. Diabetic retinopathy is the most frequent ocular complication in patients with diabetes, with a very high incidence of binocular affection. In order to avoid the adverse evolution of diabetic retinal disease and vision loss, laser therapy has been the most relevant treatment, which has reduced ophthalmologic morbidity in patients with diabetes, together with tight glycaemic control and control of other associated risk factors such as arterial hypertension, hypercholesterolemia and pregnancy. The initial steps in the use of laser for the treatment of diabetic retinal disease were established fifty years ago by a German ophthalmologist, Meyer-Schwickerath, although it was Duke-Elder some years later who obtained the regression of hard exudates after retinal laser photocoagulation in a patient with circinated maculopathy. These contributions were the basis to the consolidation of the different techniques of laser treatment in diabetic retinopathy. These topics and some incoming strategies are revisited in this article, together with international guidelines and concepts developed from international multicentre studies designed for diagnosis and therapy of diabetic retinopathy laser treatment in diabetics, focusing in the preservation of vision.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic retinopathy, laser.

*Fecha de recepción:* 17 de enero de 2008

*Fecha de aceptación:* 21 de enero de 2008

### Correspondencia:

M.D. Pinazo Durán. Unidad de Investigación Oftalmológica «Santiago Grisolia». Hospital Universitario «Doctor Peset». Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. Correo electrónico: pinazoduran@yahoo.es

### Lista de acrónimos citados en el texto:

AMIR: anomalías microvasculares intrarretinianas; bFGF: factor de crecimiento fibroblástico básico; DM: diabetes mellitus; DRS: Diabetic Retinopathy Study; EMCS: edema macular clínicamente significativo; EMNCS: edema macular no clínicamente significativo; ETRD: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; NAD(P)H: nicotinadeninucleótido-fosfato; RD: retinopatía diabética; RDP: retinopatía diabética proliferativa; RDNP: retinopatía diabética no proliferativa; TCO: tomografía de coherencia óptica; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

## Diabetes mellitus y alteraciones asociadas en la retina

La diabetes mellitus (DM) es una de las principales causas de ceguera en la población adulta. La DM afecta al sistema visual originando la enfermedad diabética ocular, que abarca la retinopatía diabética (RD), las cataratas y el glaucoma. La RD es la complicación ocular más frecuente en los pacientes diabéticos y la incidencia de afectación binocular es muy elevada<sup>1</sup>. Todos los pacientes con DM tipo 1 y tipo 2 pueden desarrollar RD. Por ello, los pacientes diabéticos deben ser examinados con

regularidad y su fondo ocular explorado al menos una vez al año. Con el progreso de la endocrinología y la aparición de nuevos fármacos y modalidades terapéuticas, la expectativa de vida de estos pacientes ha mejorado de forma ostensible. Paradójicamente, al aumentar la duración de la DM también se incrementa el riesgo de padecer RD. El hecho es que un 40-50% de los pacientes con diabetes presenta RD en alguno de los estadios. La frecuencia de aparición de la RD y la gravedad de las manifestaciones retinianas están íntimamente relacionadas con la duración de la DM, el control metabólico (glucemia, colesterolemia, trigliceridemia) y el control de la hipertensión arterial<sup>2</sup>. Además, la gestación y el desarrollo de una nefropatía diabética puede complicar la estabilización de la RD y empeorar el pronóstico inicial.

La RD es, en esencia, el resultado de anomalías vasculares en la retina y la coroides (la figura 1 muestra la morfología de los tejidos oculares). La retina recibe su nutrición desde la arteria oftálmica, rama de la carótida interna, en dos segmentos: a) la retina externa, que incluye las células del epitelio pigmentario y los fotorreceptores, por un proceso de difusión a través de la arteria corio-capilar, y b) la retina interna, donde se hallan las células de la capa nuclear interna, las células neurogliales, las células ganglionares y las fibras del nervio óptico, por los vasos procedentes de la arteria central de la retina. Las arteriolas y vénulas se localizan en la capa de fibras del nervio óptico, y los capilares en la capa de células ganglionares y la nuclear interna.

La RD es una microangiopatía que afecta selectivamente a arteriolas, capilares y vénulas precapilares retinianas, aunque también pueden afectarse los vasos retinianos principales. Los principales mecanismos patogénicos de la RD son el crecimiento de las células endoteliales vasculares, la alteración de los pericitos y las anomalías de la membrana basal.

### Etiopatogenia y clasificación de la retinopatía diabética

La RD evoluciona en varias fases, durante las cuales la estructura y la función de los microvasos se ven progresivamente alteradas. Las primeras manifestaciones estructurales de la afectación retiniana durante la diabetes son el engrosamiento de la membrana basal<sup>3</sup>, la desaparición de pericitos<sup>4</sup> y la proliferación de las células endoteliales en la pared de los microvasos<sup>5</sup>. Estas lesiones

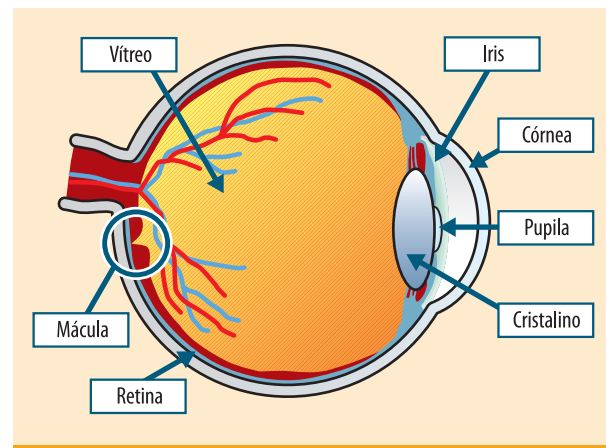


Figura 1. Sección transversal del globo ocular

disminuyen la resistencia mecánica de los capilares y favorecen la formación de microaneurismas, que pueden ocasionar pequeñas hemorragias. Los microaneurismas dificultan el flujo sanguíneo y están rodeados de zonas de no perfusión capilar. Además, la barrera hematorretiniana interna, formada por las uniones estrechas de las células endoteliales, se altera a causa de la hiperglucemia<sup>6-8</sup>. Se produce un aumento de permeabilidad con trasvase de exudados plasmáticos, en particular lípidos, que favorecen la aparición de edema macular. Existen también anomalías hemodinámicas y reológicas, y aumenta el flujo sanguíneo y la viscosidad, lo que acentúa la filtración en la barrera hematorretiniana interna. El edema distorsiona la organización citoarquitectural retiniana, y si afecta a la región central se manifestará con una importante pérdida visual. Además, en los pacientes diabéticos coexisten alteraciones de la reactividad vascular, de la coagulación, de la agregación plaquetaria y de la actividad fibrinolítica que, combinados, ocasionan microtrombosis de la circulación retiniana<sup>7</sup>.

Todas estas alteraciones estructurales y funcionales favorecen la aparición de venas arrosariadas y vasos dilatados, tortuosos y de calibre irregular, las denominadas anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR), que, junto con la oclusión capilar, inducen deficiencias de perfusión en ciertos territorios retinianos y provocan un estado de isquemia, a lo que contribuye el engrosamiento de la membrana basal y el edema retiniano. Cuando las zonas de baja perfusión son amplias, la isquemia resultante estimula la producción local de factores de crecimiento, que tienen una doble acción. Por un lado, estimulan la proliferación de las células endoteliales y, por otro,

provocan la disfunción de la barrera hematorretiniana interna<sup>6-8</sup>, por lo que aparecen neovasos retinianos y/o edema del parénquima retiniano, respectivamente. Como los nuevos vasos surgidos por el mecanismo de angiogénesis son más frágiles que los normales, se rompen fácilmente, desencadenando hemorragias y descenso de la visión. Además, estos neovasos también pueden expandirse hacia el vítreo, provocando tracciones sobre la retina, que puede desprenderse, y causar también pérdida visual.

Es importante caracterizar los hallazgos exploratorios de la RD para realizar una clasificación internacional con fines diagnósticos y terapéuticos. Una de las clasificaciones más difundidas se basa en la distinción por niveles de gravedad de la retinopatía según Wilkinson et al.<sup>9</sup>:

1. Sin retinopatía aparente en la exploración del fondo ocular.
2. Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) leve (microaneurismas).
3. RDNP moderada (más microaneurismas).
4. RDNP grave o preproliferante. Incluye alguno de los signos siguientes: >20 hemorragias intrarretinianas en cada cuadrante, arrosariamiento venoso en  $\geq 2$  cuadrantes, AMIR en  $\geq 1$  cuadrante, pero sin proliferación.
5. Retinopatía diabética proliferativa (RDP) (presencia de neovasos y/o hemorragia vítrea o hemorragia prerretiniana).

Hay que tener en cuenta que el edema macular puede estar presente tanto en la RDNP como en la RDP. Atiende a una clasificación particular<sup>9</sup>, aunque desde el punto de vista práctico podemos distinguir los siguientes:

- *Según el riesgo de pérdida visual*, el edema macular puede ser no clínicamente significativo (EMNCS) o bien un edema macular clínicamente significativo (EMCS). En este último se ha demostrado la utilidad de la foto-coagulación láser, como se verá más adelante. Se define EMCS en cualquiera de las siguientes situaciones clínicas: a) exudados duros, asociados a engrosamiento retiniano adyacente en el centro de la mácula o a 500 micras; b) engrosamiento retiniano a 500 micras o menos del centro de la mácula, y c) engrosamiento retiniano de tamaño igual o mayor a un diámetro papilar. Se considera EMNCS cualquier tipo de edema retiniano que no cumple los requisitos descritos para el EMCS y, como se comprobará más adelante, se ha demostrado que es precisamente el EMCS el que más se beneficia del tratamiento con láser.

- *Según su aspecto clínico y la fisiopatología subyacente*, se clasifica en focal y difuso. El edema macular focal está ocasionado por focos de anomalías vasculares, sobre todo microaneurismas. Muchos de ellos contienen lípidos en su pared, que pueden pasar fácilmente hasta el espacio intersticial donde se acumulan los exudados. El edema macular difuso está ocasionado por capilares dilatados en el polo posterior. La barrera hematorretiniana queda afectada de forma difusa, con un fallo en la eliminación de fluidos por el epitelio pigmentario de la retina. En el edema macular difuso es frecuente el edema retinal cistoideo. Se observan pocos microaneurismas, lo que indica que el edema se debe al paso de fluidos por una amplia zona, más que a filtraciones focales. Algunas características diferenciales del edema macular difuso son: a) la escasez de exudados duros, que revela que la alteración de la permeabilidad de las lesiones no es suficiente para permitir el paso de grandes moléculas de lipoproteínas; b) es bilateral y simétrico; y c) se asocia a factores sistémicos, como la hipertensión, la eclampsia gravídica o enfermedades renales con retención de líquidos.

### Tratamiento con láser en la retinopatía diabética

El término «láser» es un acrónimo de *light amplification by the stimulated emission of radiation* (amplificación de la luz mediante la emisión estimulada de radiación). Este dispositivo emite radiación coherente con una longitud de onda bien definida y está compuesto por un medio activo y una cavidad óptica con resonancia. El primero en hablar de los fotones y de la emisión estimulada de la radiación fue Albert Einstein, quien en 1917 ideó la base teórica de los instrumentos que hoy conocemos como láseres<sup>10</sup>. Más tarde, en 1954, Charles Townes y Arthur Schawlow patentaron el MASER, o *microwave amplification by stimulated emission of radiation* (amplificador de microondas por la emisión estimulada de radiación), utilizando amonio y radiación microondas; aunque la tecnología del MASER no utiliza luz visible, fue el que precedió al láser óptico. Se empleó principalmente para amplificar señales de radio y como detector ultrasensible para investigación espacial. Estos mismos autores publicaron varios trabajos sobre el láser, utilizando luz infrarroja o luz del espectro visible, pero no realizaron ningún prototipo de estos aparatos<sup>11</sup>. Se ha utilizado una gran diversidad de materiales para los láseres, como el rubí de Theodore Maiman, que emite luz láser a impulsos cortos. El primero que tuvo éxito como láser óptico fue el

láser de helio-neón, descubierto por Ali Javan en 1960, o los posteriores láseres *dye*, que emiten un haz de luz continua. (Un láser *dye* es el que utiliza un colorante o pigmento orgánico como medio, usualmente una solución líquida. Se han utilizado rodamina, fluoresceína, cumarina, estilbeno, tetraceno, verde malaquita y otros. En comparación con los medios gaseosos, un láser *dye* puede emplearse para un rango mucho mayor de longitudes de onda.) Sin embargo, hay que reconocer que el primero en utilizar la palabra láser fue Gordon Gould, cuando era un estudiante predoctoral en el laboratorio de Charles Townes (inventor del MASER) en la Universidad de Columbia. Este investigador realizó los primeros prototipos del láser óptico en 1958, aunque demoró la patente hasta 1959. Este retraso facilitó que otros explotaran su invento y que no fuera reconocido como invento propio hasta que se patentó a su nombre en 1977<sup>12</sup>.

La hipoxia retiniana es verdaderamente el mayor inconveniente para la resolución de la enfermedad diabética retiniana. Es uno de los mayores inductores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Además, los radicales libres también desempeñan una función esencial en la patogenia de la RD<sup>13,14</sup>. Un estudio multicéntrico llevado a cabo a lo largo de 5 años ha demostrado un aumento significativo en la actividad oxidativa y una disminución de la actividad antioxidante en el plasma de un grupo de pacientes con RD, frente a un grupo de controles utilizados como grupo comparativo<sup>15</sup>. Por otra parte, cuanta mayor evidencia de estrés oxidativo, mayor inestabilidad de la RD. De hecho, la NAD(P)H-oxidasa es la mayor fuente de formación del radical anión superóxido durante la hipoxia tisular. La disfunción redox origina la activación de una serie de moléculas con capacidad angiogénica, como algunos polipéptidos, entre ellos el factor de crecimiento tipo insulina (IGF), la hormona de crecimiento (GH), el factor transformador del crecimiento alfa (TGF- $\alpha$ ), el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y el VEGF.

Para evitar la evolución de la enfermedad diabética retiniana y la pérdida de la visión, el tratamiento por excelencia ha sido el láser, que ha reducido la morbilidad oftalmológica de los pacientes con diabetes, junto con el control de la glucemia y de los factores de riesgo asociados<sup>16</sup>. En los pasos iniciales de la utilización del láser para el tratamiento de enfermedades retinianas (fotocoagulación), no podemos dejar de mencionar y rendir tributo a Morón Salas, oftalmólogo español que describió esta técnica de «quemadura terapéutica retiniana» provocada

por la luz en 1949 (al mismo tiempo que el oftalmólogo alemán Meyer-Schwickerath). El efecto de la luz solar sobre la retina había sido estudiado anteriormente por Maggiore, en 1927, en una serie de ojos que iban a ser enucleados por un tumor intraocular. Pero el tratamiento de la enfermedad retiniana diabética fue establecido en los años sesenta por Gerd Meyer-Schwickerath<sup>17</sup> con el láser de xenón (conocido como arco de xenón, y que emite longitudes de onda de 400 a 1.600 nm) y fue protocolizado por Sir W. Stewart Duke-Elder<sup>18</sup>, un oftalmólogo inglés que unos años más tarde consiguió la regresión de los exudados duros tras la fotocoagulación retiniana con láser en el transcurso de una retinopatía diabética circunada. Éstas fueron las bases que contribuyeron a consolidar las diferentes técnicas de aplicación del láser en la RD, basadas en el tratamiento con el láser de argón azul-verde (que emite longitudes de onda de 488 nm), de argón verde (514 nm), de criptón rojo (647 nm), de criptón amarillo (577 nm), el láser *dye* (emite longitudes de onda comprendidas entre los 570 y los 630 nm) y el láser diodo (810 nm), y refrendadas por diversos estudios multicéntricos de larga duración, como los norteamericanos Diabetic Retinopathy Study (DRS), iniciado en 1976<sup>19</sup>, y Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), iniciado en 1985<sup>20-22</sup>, que son esenciales para las pautas de diagnóstico y tratamiento, y que, por supuesto, siguen siendo útiles en nuestros días.

Los principios de acción por los que la fotocoagulación con láser tiene su efecto sobre la retina se basan en la conversión de la radiación luminosa en energía térmica, que se produce en los pigmentos melánicos de las células del epitelio pigmentario retiniano y en la coroides. Este aumento de la energía local induce la coagulación tisular y los efectos anatómicos y funcionales que conocemos; de todos modos, cabe mencionar también el desconocimiento, aún en nuestros días, de algunos de los principales mecanismos celulares y moleculares que subyacen a estos efectos. En este sentido, recientemente se ha demostrado que la fotocoagulación con láser de argón induce modificaciones en la expresión génica de la retina<sup>23</sup> (en relación con el metabolismo de los fotorreceptores, funciones sinápticas, proteínas estructurales y moléculas de adhesión intercelular), lo que deja abierta la posibilidad de nuevas líneas de investigación para esclarecer estos puntos en particular.

Como se ha dicho con anterioridad, y teniendo en cuenta la importancia del diagnóstico y la evidencia de los estudios epidemiológicos de larga evolución, la clasificación

**Tabla 1. Clasificación de la retinopatía diabética. Escala de gravedad del ETRDS<sup>20-22</sup>****A. No retinopatía diabética. Diabetes mellitus sin lesión funduscópica****B. Retinopatía diabética no proliferativa***Leve:* microaneurismas con hemorragias intrarretinianas leves*Moderada:* lesiones más avanzadas que en la leve*Grave:* cumple uno de los siguientes criterios:

- Microaneurismas y hemorragias graves en 4 cuadrantes
- Arrosariamiento venoso en al menos 2 cuadrantes
- Anomalías microvasculares intrarretinianas moderadas o extensas en al menos un cuadrante

**C. Retinopatía diabética proliferativa***Sin características de alto riesgo* (también llamada retinopatía diabética proliferativa temprana o inicial):

- Neovascularización extrapapilar en cualquier extensión sin hemorragia vítrea o hemorragia prerretiniana
- Neovascularización papilar de extensión inferior a la cuarta parte del área papilar

*Con características de alto riesgo:*

- Neovascularización papilar de extensión igual o mayor a la cuarta parte del área papilar
- Hemorragia prerretiniana o hemorragia vítrea con neovascularización papilar de cualquier extensión o con neovascularización extrapapilar igual o superior a media área papilar

*Retinopatía diabética grave o avanzada:*

- Hemorragias vítreas muy extensas (no permiten valorar neovasos)
- Desprendimiento de retina traccional macular
- Glaucoma neovascular
- *Ptisis bulbi*

**Nota.** El edema macular diabético no se recoge en esta clasificación. Se analiza de forma separada por ser causa principal de pérdida visual en la diabetes mellitus.**Tabla 2. Clasificación del edema macular diabético, según Wilkinson et al.<sup>9</sup>****A. Edema macular diabético aparentemente ausente.** No existe engrosamiento de la retina o exudados duros en el polo posterior**B. Edema macular diabético (EMD) aparente.** Aparentemente existe engrosamiento de la retina o exudados duros en el polo posterior*EMD leve:* se observa cierto grado de engrosamiento de la retina o exudados duros en polo posterior, pero distantes del centro de la mácula*EMD moderado:* engrosamiento de la retina o exudados duros cerca del centro de la mácula, pero sin involucrarlo*EMD grave:* engrosamiento de la retina o exudados duros en el centro de la mácula

De forma independiente a la clasificación de edema macular, hay que señalar las formas clínicas en las que coexiste el edema, esencial para plantear el tratamiento

- **Edema macular focal.** Áreas localizadas de engrosamiento retiniano que son resultado de una fuga localizada desde uno o varios microaneurismas o de las anomalías microvasculares intrarretinianas. Estas zonas con frecuencia se delimitan por anillos de depósitos, y se denominan circinadas
- **Edema macular difuso.** Engrosamiento de la retina más extenso producido por pérdida generalizada desde los capilares hiperpermeables y dilatados en todo el polo posterior. Se define como un engrosamiento de la retina de dos o más áreas de disco, con afectación de alguna porción del área avascular foveal, con o sin edema macular cistoideo

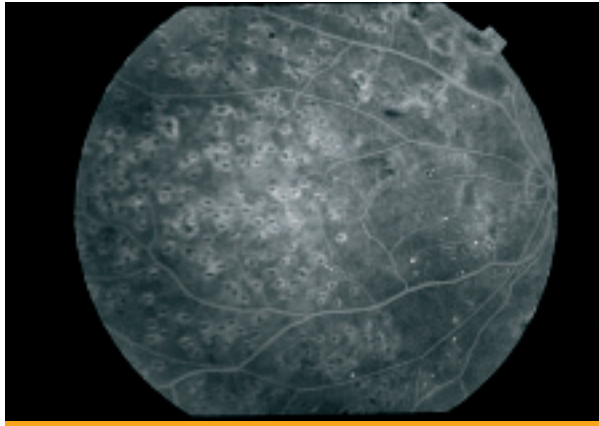
de la RD se atiene a los criterios de estos grupos de trabajo<sup>19-22</sup>, y quedan reflejados en las tablas 1 y 2. Una vez estimados estos factores, en función del estado evolutivo y el riesgo de pérdida visual, valoraremos la modalidad de aplicación del láser, siempre teniendo en cuenta las características del paciente: 1) RD de base; 2) RD preproliferante (cuatro estadios ETRDS); 3) RD proliferante, y 4) edema macular (puede considerarse una entidad independiente, porque puede aparecer en cualquiera de los estadios como complicación grave del proceso). No hay que olvidar que el límite de evolución leve (RD de base) o moderada (RD preproliferante) de la RD y el paso a las formas graves viene marcado por la isquemia.

Después de todo esto, sólo queda recordar que, durante muchos años, pero también hoy en día, el mejor trata-

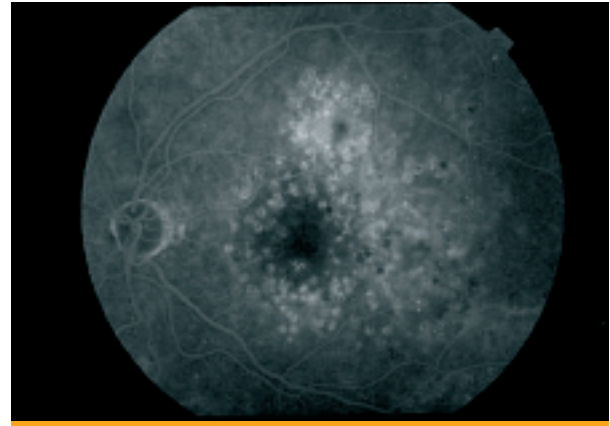
miento disponible para luchar contra la isquemia retiniana, el estímulo angiogénico y la progresión de la retinopatía, así como contra la pérdida de la función visual, es el tratamiento con láser mediante fotocoagulación, tanto difusa como focal, aunque tampoco cabe olvidar las nuevas estrategias terapéuticas derivadas del tratamiento intravítreo con corticosteroides y la llegada de los nuevos fármacos antiangiogénicos.

La decisión médica de iniciar el tratamiento con láser en la RD debe basarse en el diagnóstico preciso obtenido mediante la exploración oftalmológica del fondo ocular y la realización de las pruebas complementarias, estas últimas más útiles en los casos que cursen con patología macular y que son la angiografía fluoresceínica y la tomografía de coherencia óptica (TCO)<sup>16</sup>. El tratamiento con el láser destruye las áreas retinianas isquémicas ocasionadas por la alteración de la microvascularización retiniana. Desde el punto de vista de la biología molecular, el láser disminuye el área de retina anóxica y, por consiguiente, el estímulo que ésta supone para la aparición del VEGF y la angiogénesis, provocando la involución de los neovasos que se hayan ido generando por la falta de oxígeno.





**Figura 2.** Angiografía fluoresceínica, que muestra la técnica de panfotocoagulación retiniana con láser en la retinopatía diabética



**Figura 3.** Angiografía fluoresceínica, que muestra la técnica de fotocoagulación retiniana focal láser en la retinopatía diabética con afectación macular

### Estrategias de tratamiento con láser en la retinopatía diabética

Independientemente del tipo de láser empleado, de los parámetros de la aplicación láser (como el tamaño del impacto, la potencia utilizada y el tiempo de exposición) y de la lente de contacto corneal usada para visualizar el fondo ocular y dirigir el haz de láser hacia la retina (lente de Krieger, lente de tres espejos de Goldmann, lente panfunduscópica, lente de Mainster, etc.), existen tres estrategias básicas en el tratamiento con láser de la RD:

1. Panfotocoagulación retiniana. Se aplican múltiples impactos dispersos (1.200-1.600) en la retina periférica, por fuera de las arcadas vasculares. El propósito es inducir la regresión de la neovascularización retiniana (figura 2).
2. Fotocoagulación focal. Se aplican impactos de láser directamente sobre los microaneurismas que provocan un edema macular focal (figura 3).
3. Fotocoagulación en rejilla. Se aplican impactos de láser en las regiones de edema macular difuso (figura 4).

Con frecuencia se utiliza una combinación de estos dos últimos tratamientos del edema macular (rejilla modificada) que involucra el tratamiento directo de microaneurismas visibles y un patrón de tratamiento en rejilla para rellenar el resto del área con edema.

### Recomendaciones para el tratamiento con láser en la retinopatía diabética basadas en la evidencia

Las recomendaciones para el tratamiento con láser en la retinopatía diabética están basadas en los resultados de



**Figura 4.** Angiografía fluoresceínica, que muestra el aspecto de la técnica de fotocoagulación focal láser en la retinopatía diabética con edema macular diabético

dos ensayos clínicos aleatorizados sobre fotocoagulación láser: el Diabetic Retinopathy Study (DRS)<sup>19</sup> y el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)<sup>20-22</sup>. Las clasificaciones correspondientes a ambos estudios se muestran en las tablas 1 y 2. Las pautas de tratamiento se exponen a continuación.

### Panfotocoagulación retiniana en la retinopatía diabética

Según el ETDRS, los pacientes con RDNP leve o moderada presentan un riesgo de progresión a RDP muy bajo, de modo que en estos estadios no se recomienda el tratamiento mediante panfotocoagulación retiniana, siempre y cuando se pueda seguir controlando al paciente. En estos grupos, la tasa de pérdida visual grave a los cinco años es del 1-3%. Lo que se recomienda en estos casos es mantener un control estricto de la glucemia, la presión arterial y

la lipemia. El DRS evaluó la función de la panfotocoagulación en la prevención de pérdida visual intensa y demostró que los pacientes con RDP de alto riesgo experimentaban una incidencia del 14% de pérdida visual a los 2 años. En pacientes sometidos a panfotocoagulación láser, la incidencia de pérdida visual intensa fue del 6,6% a los 2 años y del 15% a los 5 años. Así pues, el tratamiento con panfotocoagulación proporcionó una reducción del 50% en la incidencia de la pérdida visual intensa. En la RDP sin características de alto riesgo, la incidencia de pérdida visual intensa a los 2 años fue del 7% en el grupo no tratado y del 3,2% en el tratado. La incidencia de pérdida visual intensa a los 2 años fue aún menor en el grupo con RDNP, por lo que en ese grupo resultó más difícil apreciar el efecto del tratamiento. Además, el efecto beneficioso fue contrarrestado por una incidencia del 15% de disminución de la agudeza visual aguda y persistente, de una o más líneas, y por una incidencia del 10% de pérdida moderada del campo visual, ambos efectos atribuidos al tratamiento láser. No obstante, en caso de RDNP grave, los riesgos del tratamiento se justifican por los beneficios.

### Tratamiento láser del edema macular diabético

El estudio ETDRS evaluó también el papel de la fotocoagulación con láser en el tratamiento del edema macular. Las conclusiones de los estudios de este grupo aseveran que en los pacientes con EMCS la fotocoagulación con láser disminuyó la tasa de pérdida visual moderada, en comparación con los no tratados. La pérdida visual moderada se definió como pérdida de tres líneas. En los pacientes con edema macular, EMCS o EMNCS, se observó una reducción del 50% en el porcentaje de ojos con pérdida visual moderada en el grupo tratado respecto al no tratado (el 12 frente al 24%). Al cabo de 3 años, la reducción fue de casi el 66%. El protocolo de tratamiento en el ETDRS usaba láser argón de forma focal y en rejilla, según las características de las áreas de fuga.

La definición de EMCS fue uno de los objetivos más importantes alcanzados en el ETDRS, dado que establece un método para clasificar el edema macular diabético y para determinar cuándo debe establecerse un tratamiento. Es importante señalar que el diagnóstico de un edema macular clínicamente significativo está basado en el examen biomicroscópico de la retina, y no en la angiografía fluoresceínica. Por tanto, una vez establecido el diagnóstico de EMCS, la mayor parte de los pacientes son candidatos a la fotocoagulación con láser. Sin embargo, antes de la intervención, es aconsejable realizar una

angiografía fluoresceínica. La angiografía fluoresceínica permite valorar el estado de perfusión de la mácula, determinar las características de la zona foveal, identificar microaneurismas con fugas y localizar lesiones focales no evidentes en el examen clínico. Además, en ocasiones el edema y el engrosamiento retinales se observan mejor en los angiogramas, por presentar éstos un mayor contraste entre las zonas profundidas y los tejidos adyacentes.

### Protocolo terapéutico-láser recomendado

Considerando los resultados del DRS<sup>19</sup> y del ETDRS<sup>20-22</sup>, el tratamiento con panfotocoagulación se reserva en la actualidad, de manera práctica, a los casos de RDNP grave (también llamada preproliferante) o de RDP, mientras que en los pacientes con EMCS se aplican técnicas de fotocoagulación focal/rejilla. En caso de que coexistan RDP y EMCS, es recomendable tratar primero el EMCS. Hay que insistir en que tanto el DRS como el ETDRS han demostrado que la panfotocoagulación también puede exacerbar el EMCS, conduciendo a una pérdida de visión moderada, algo que hay que tener en cuenta en pacientes con patología límite o visiones aún más que aceptables.

### Complicaciones del tratamiento con láser en la retinopatía diabética

Entre las complicaciones de la fotocoagulación (sea cual sea la modalidad empleada), la más importante es la disminución de visión, que aunque en general es reversible, también podría resultar definitiva. En la mayor parte de los casos, es resultado del edema macular preexistente o de la aparición de un edema macular. Para evitarlo se recomienda realizar la panfotocoagulación en varias sesiones separadas entre sí al menos dos semanas. También hay que considerar la aparición de quemaduras corneales, iridianas o cristalínianas, la insuficiencia de acomodación por lesión de los nervios ciliares posteriores y/o la elevación de presión intraocular, que aparece inmediatamente y dura horas o días. Esta hipertensión ocular es consecuencia de la congestión de vasos coroideos, más frecuente si la panfotocoagulación ha sido muy intensa. Se puede paliar administrando menor número de impactos y separando las sesiones varias semanas. El desprendimiento exudativo de la retina, que se debe a lesión de los grandes vasos coroideos y de la arteria coriocapilar, puede evitarse espaciando las sesiones. También hay que aludir a las posibles hemorragias retinianas, que pueden evitarse disminuyendo el tamaño y la intensidad de los impactos, así co-

mo a las hemorragias vítreas, que pueden presentarse como consecuencia de la fotocoagulación de los neovasos. La neovascularización coroidea es resultado de la aplicación de impactos que rompan la membrana de Bruch. La reducción del campo visual es frecuente e irreversible, pero poco invalidante: aunque los pacientes la aprecian, no supone un problema para la visión. Por último, hay que mencionar también que en ocasiones puede aparecer una mayor dificultad en la visión nocturna.

## Conclusiones

El tratamiento con láser (panfotocoagulación, fotocoagulación focal), junto con la vitrectomía y las nuevas terapias antiangiogénicas, son los tratamientos más efectivos para reducir la pérdida de la visión en los diabéticos. Hay que considerar que cuando aparece una retinopatía proliferante la probabilidad de perder visión es muy elevada, incluso si se han aplicado oportunamente los tratamientos apropiados. «El láser no deja a los pacientes ciegos, lo hace la diabetes.» Aunque todos estos tratamientos tienen tasas de éxito muy elevadas, no curan la retinopatía diabética una vez establecida. Por lo tanto, el objetivo primordial es la colaboración interdisciplinaria que permita prevenir la retinopatía y la ceguera diabética, mediante el control exhaustivo de la glucemia y de los factores de riesgo asociados y, por supuesto, mediante la

concienciación e implicación del propio paciente para preservar su calidad de vida. ■

## Bibliografía

1. Janka HU, Michaelis D. Epidemiologie des Diabetes Mellitus: Häufigkeit, Pathogenese, Prognose. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* 2002;96:159-65.
2. Motta M, Bennati E, Capri M, Ferlito L, Malaguarnera M. Diabetes mellitus in the extreme longevity. *Exp Gerontol.* 43(2):102-5. [Epub Jul 2007]
3. Tsilibary EC. Microvascular basement membranes in diabetes mellitus. *J Pathol.* 2003;200:537-46.
4. Hammes HP. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Horm Metab Res.* 2005;37:39-43.
5. Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M. Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy. *J Clin Invest.* 1996;97:2883-90.
6. Barber AJ, Antonetti DA, Gardner TW. Altered expression of retinal occludin and glial fibrillary acidic protein in experimental diabetes. The Penn State Retina Research Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41:3561-8.
7. Cunha-Vaz J, De Abreu F, Camos AJ, Figo GM. Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. *Br J Ophthalmol.* 1975;59:649.
8. García Medina JJ, García Medina M, Pinazo Durán MD. Alteración de la microvascularización retiniana. In: Etiopatogenia de la retinopatía diabética. Mecanismos moleculares y nuevos tratamientos. Badalona (Barcelona): EUROMEDICE Ediciones Médicas; 2007. p. 9-20.
9. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110:1677-82.
10. Einstein A. Considerations concerning the fundamentals of theoretical physics. *Science.* 1940;24:487-92.
11. Schawlow AL, Townes CH. Infrared and optical masers. *Physical Review.* 1958;112(6):1940-9.
12. Bertolotti M. Masers and Lasers: an Historical Approach. Bristol: Adam Hilger Ltd.; 1983.
13. Verdejo C, Marco P, Renau Piqueras J, Pinazo Durán MD. Lipid peroxidation in proliferative vitreoretinopathies. *Eye.* 1999;13:183-8.
14. Pinazo Durán MD, Sevilla Romero E, Calvet J, et al., por el Grupo Multicéntrico de Estudio. Estudio del estado oxidativo y antioxidante en la diabetes mellitus y en la hipertensión arterial esencial en una población oftalmológica. *Boletín Soc Oftalmol Madrid.* 2001;41:55-64.
15. García Medina JJ. Estado oxidativo-metabólico y afectación retiniana en diabetes mellitus e hipertensión arterial. Seguimiento a cinco años. [Tesis doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia; 2005. p. 258.
16. Gonzales CR, Quiroz H, Álvarez LG, Morales V. Uso de láser en retinopatía diabética. In: Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz H, Figueroa MS, Villalba SJ, eds. Retinopatía diabética. Tratado médico-quirúrgico. Madrid: Mac Line SL; 2006. p. 217-27.
17. Meyer-Schwickerath G. The preservation of vision by treatment of intraocular tumours with light coagulation. *Arch Ophthalmol.* 1961; 66:458-66.
18. Duke Elder S. System of Ophthalmology. Vol 10. 1967; 10.
19. Diabetic Retinopathy Study Research Group (DRSRG). Preliminary report on the effects of photocoagulation therapy. *Arch Ophthalmol.* 1976;81:383-96.
20. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS). Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report 1. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:1796-806.
21. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS). Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs an extension of the Modmed Airlie House classification. ETDRS report 10. *Ophthalmology.* 1991;98:1786-806.
22. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group (ETDRS). Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report 12. *Ophthalmology.* 1991;98:823-33.
23. Wilson AS, Hobbs BG, Shen WY, Speed TP, Schmidt U, Begley CG, et al. Argon laser photocoagulation-induced modification of gene expression in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1426-34.

## Consideraciones prácticas

- La fotocoagulación con láser, difusa o focal, es la terapia de elección contra la isquemia retiniana, el estímulo angiogénico y la progresión de la retinopatía, así como la pérdida de la función visual.
- El láser destruye las áreas retinianas isquémicas, disminuye el área de retina anóxica y, por consiguiente, el estímulo que ésta supone para la aparición del VEGF y la angiogénesis, provocando la involución de los neovasos que se hayan ido generando por la falta de oxígeno.
- El edema macular clínicamente significativo es la patología que más se beneficia del tratamiento con láser. Sin embargo, antes de la intervención, es aconsejable realizar una angiografía fluoresceínica diagnóstica para pautar el tratamiento láser más adecuado.
- Hay que considerar las asociaciones del tratamiento láser con las inyecciones intravítreas de los nuevos fármacos antiangiogénicos, o la corticoterapia intravítrea, con el fin de optimizar los resultados individuales.