

# Fisiopatología del edema macular diabético: nuevos conceptos

## *Pathophysiology of diabetic macular edema: new concepts*

RP. Casaroli-Marano

### Resumen

La retinopatía diabética, una de las complicaciones microvasculares de la diabetes *mellitus*, se inicia a partir de la disfunción endotelial en los capilares retinianos y desencadena varios eventos patológicos complejos que pueden llevar a la aparición de un edema macular (edema macular diabético [EMD]). Estos complejos eventos están regulados por diferentes mediadores y vías de señalización relacionadas con moléculas proinflamatorias, factores de crecimiento y otras enzimas que regulan la homeostasis de la retina, e induce la progresión de la retinopatía y/o la aparición del edema macular. Sin embargo, son varios los mecanismos fisiopatológicos interrelacionados que contribuyen en el desarrollo del EMD, tales como la inflamación, la isquemia y el estrés oxidativo, regulando la sobreexpresión de moléculas proinflamatorias (quimiocinas/citocinas) y proangiogénicas (factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF]), que actúan sobre la permeabilidad de los capilares de la retina. Tales acontecimientos perturban la homeostasis vascular y desempeñan un papel clave en la fisiopatología del EMD. Asimismo, la activación de la microglía retiniana y la estimulación de las vías asociadas a la apoptosis (necrosis/apoptosis) participan en los mecanismos de muerte celular y comprometen la funcionalidad de los fotorreceptores. Por lo tanto, el reconocimiento de los diversos mecanismos patogénicos relacionados con el EMD ayuda a la comprensión de los aspectos más profundos relacionados con la aparición y la progresión del mismo. La utilización de agentes inhibidores de la acción del VEGF y los esteroides intravítreos representan un avance significativo para el tratamiento del EMD basándose en la correcta comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de esta afección.

### Resum

La retinopatía diabètica, una de les complicacions microvasculars de la diabetis *mellitus*, s'inicia a partir de la disfunció endotelial als capil·lars retinians i desencadena diversos esdeveniments patològics complexos que poden portar a l'aparició de l'edema macular diabètic (EMD). Aquests complexos esdeveniments estan regulats per diferents mediadors i vies de senyalització relacionades amb molècules proinflamatòries, factors de creixement i altres enzims que regulen l'homeostasi de la retina, i indueixen la progressió de la retinopatia i/o l'aparició de l'edema macular. Tanmateix, hi han varis mecanismes fisiopatològics interrelacionats que contribueixen al desenvolupament de l'EMD, com la inflamació, la isquèmia i l'estrès oxidatiu, regulant la sobreexpressió de molècules proinflamatòries (quimiocines/citocines) i proangiogèniques (factor de creixement endotelial VEGF), que actuen sobre la permeabilitat dels capil·lars de la retina. Aquests esdeveniments pertorben l'homeostasi vascular i tenen un paper clau en la fisiopatologia de l'EMD. Igualment, l'activació de la microglia retiniana i l'estimulació de les vies associades a l'apoptosi (necrosi/apoptosi) participen en els mecanismes de mort cel·lular i comprometen la funcionalitat dels fotorreceptors. Per tant, el reconeixement dels diversos mecanismes patogènics relacionats amb l'EMD ajuda a la comprensió dels aspectes més profunds relacionats amb l'aparició i la progressió del mateix. La utilització d'agents inhibidors de l'acció del VEGF i els esteroïds intravítrics representen un avenç significatiu pel tractament de l'EMD, basant-se en la correcta comprensió dels mecanismes fisiopatològics d'aquesta afecció.

### Abstract

Diabetic retinopathy, one of the microvascular complications of diabetes mellitus, starts from endothelial dysfunction in retinal capillaries and triggers several complex pathological events that can lead to the appearance of macular edema (diabetic macular edema [DME]). These complex events are regulated by different signaling pathways and mediators related to pro-inflammatory molecules, growth factors and other enzymes that regulate homeostasis of the retina and induces progression of retinopathy and/or macular edema appearance. However, several interrelated pathophysiological mechanisms that contribute to the development of DME, such as inflammation, ischemia and oxidative stress, regulating the over-expression of pro-inflammatory (chemokines/cytokines) and pro-angiogenic (vascular endothelial growth factor [VEGF]) molecules, acting on the permeability of the capillaries in the retina. Such events disrupt vascular homeostasis and play a key role in the pathophysiology of DME. Furthermore, activation of microglia and retinal stimulation of pathways associated with apoptosis (necrosis/apoptosis) mechanisms involved in cell death and compromise photoreceptor survival. Therefore, recognition of the various pathological mechanisms related to DME helps understanding the deeper aspects related to its onset and progression. The use of inhibitors of VEGF action and intravitreal steroids represent a significant advance in the treatment of DME based on the correct understanding of the pathophysiological mechanisms of this entity.

## 3.1. Fisiopatología del edema macular diabético: nuevos conceptos

### Pathophysiology of diabetic macular edema: new concepts

**RP. Casaroli-Marano**

*Profesor Titular de Oftalmología. Investigador IDIBAPS – CellTec-UB. Departamento de Cirugía de la Facultat de Medicina y Hospital Clínic de Barcelona (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Barcelona.*

#### Correspondencia:

Ricardo P. Casaroli-Marano

E-mail: [rcasaroli@ub.edu](mailto:rcasaroli@ub.edu)

Se espera que la población diabética aumente a un número aproximado de 300 millones de casos en el año 2025, con un incremento más significativo en las poblaciones que viven en los países en vías de desarrollo, como consecuencia del crecimiento poblacional, la mejoría de la expectativa de vida, la prevalencia de la obesidad y un estilo de vida sedentario<sup>1,2</sup>. De media, se prevé un aumento de aproximadamente el 64% en las poblaciones afectadas hasta el año 2025, en comparación con la prevalencia de la diabetes mellitus en adultos, que se espera que aumente más del doble<sup>1,2</sup>. De hecho, en las estadísticas observadas en el año 2010, el número de personas que sufren diabetes tipo II, que constituyen el 90%-95% de los pacientes diabéticos, ya se había doblado<sup>1,2</sup>. Todo ello nos permite dimensionar un problema de salud pública real en nuestros días.

La presencia de la enfermedad aumenta y predispone a los afectados al desarrollo de un amplio espectro de complicaciones<sup>3</sup>, muchas de ellas de difícil tratamiento y, en muchas ocasiones, complicaciones irreversibles. Estas pueden ser en gran parte divididas en complicaciones macrovasculares y complicaciones microvasculares. Dentro de las complicaciones microvasculares del paciente diabético se incluyen la retinopatía diabética (RD), la neuropatía diabética y la nefropatía diabética. La prevalencia de dichas complicaciones está fuertemente relacionada con la prevalencia, el tipo de diabetes (tipo I o tipo II) y la duración de la enfermedad, así como con su correcto control metabólico y

de los factores de riesgo asociados. Por lo tanto, con el aumento inexorable de la expectativa de vida asociado a los cambios demográficos en la edad, el incremento de la población diabética estará, inevitablemente, acompañado de un aumento de la frecuencia de sus complicaciones en el individuo adulto.

Particularmente, la RD es una afectación progresiva de la integridad y de la función de los capilares retinianos. En su estadio no proliferativo se observan cambios de la permeabilidad y/o la no perfusión de los mismos, llevando a alteraciones estructurales de la red capilar y a un aumento de su permeabilidad con pérdida de líquido y solutos hacia los tejidos circundantes, con tendencia a una acumulación en el área macular, lo que se conoce como edema macular diabético (EMD). Este pone en riesgo la agudeza visual del paciente. En su estadio proliferativo, la oclusión de los capilares retinianos provoca un régimen de isquemia tisular que promueve el estímulo y la aparición de vasos de neoformación, con predisposición al sangrado en la retina y en la cavidad vítrea, afectando importantemente la visión<sup>3,4</sup>.

#### Edema macular diabético

El EMD, como una de las principales y más temidas complicaciones de la RD, aparece a partir de varios mecanismos fisiopatológicos complejos y, por este motivo, tiene que ser comprendido y abordado de una forma multifactorial<sup>3-6</sup>. Se inicia a partir de

varios eventos patológicos inducidos por el régimen persistente de hiperglucemia con la consecuente disfunción de la red endotelial vascular, principalmente en los capilares. En este proceso, mecanismos clásicos ya descritos, tales como la acumulación de productos finales de glucosilación enzimática avanzada (AGE) en las láminas basales de los capilares, la sobrerregulación de las vías de señalización de la proteína quinasa C (PKC), el aumento del flujo de la vía de los polioles, las alteraciones de sistema regulador renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y las alteraciones reológicas en el ambiente hemodinámico del sistema vascular capilar de la retina, son bien conocidos<sup>4,5</sup>. Además, en la actualidad, los mecanismos implicados en la actividad inflamatoria local producidos por la presencia de citocinas, el estrés oxidativo inducido por la peroxidación lipídica y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), la activación de la microglía retiniana asociada a los mecanismos de muerte celular inducida mediante necrosis/apoptosis y la angiogénesis modulada por factores de crecimiento confieren una nueva dimensión en la comprensión del complejo microambiente intraocular en presencia de un EMD<sup>4,7</sup>. Así, diversos estudios intentaron ilustrar la compleja interacción de las diversas vías anteriormente mencionadas. Sin embargo, la fisiopatología exacta del EMD está lejos todavía de ser dilucidada bajo un único mecanismo, a pesar de la interdependencia de los diferentes orígenes de los eventos patológicos, cuyas manifestaciones han sido posibles debido a la implicación de diversos mediadores en la inducción de más de una vía o mecanismo patológico.

### Las barreras hematorretinianas

La barrera hematorretiniana (BHR) funciona como la estructura principal implicada en los eventos asociados a la aparición del EMD<sup>3-5</sup>. La BHR compartimenta la retina neurosensorial (RNS) de los elementos vasculares de la retina. La BHR interna está formada esencialmente por el complejo de uniones (uniones fuertes [*tight junctions*]) endoteliales entre los capilares de la retina y la red de células gliales (astrocitos y células de Müller) que están involucrados en el mantenimiento de un entorno retiniano de baja permeabilidad. Ya la BHR externa está formada por uniones estrechas (*zonula occludens*) entre las células que conforman la monocapa del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Así, la fisiopatología del EMD se resume en un complejo encadenado de situaciones metabólicas y moleculares, con repercusión estructural en los elementos celulares implicados en el mantenimiento de

la fisiología de las BHR, que culminan en la pérdida de integridad de las mismas, con el consecuente aumento de la permeabilidad y acumulación de líquido en la RNS del área macular<sup>5-8</sup>.

### Mecanismos fisiopatológicos generales en el edema macular diabético

Las alteraciones iniciales en la pared del endotelio capilar, como resultado de las alteraciones metabólicas inducidas por la hiperglucemia, conllevan un daño endotelial crónico con la alteración de la función y el consecuente reclutamiento de leucocitos circulantes<sup>5-8</sup>. Los capilares retinianos se alteran, con un engrosamiento difuso del capilar y sus respectivas láminas basales, lo que induce las alteraciones de las moléculas de adhesión intercelulares en el endotelio capilar (ICAM, VCAM). La alteración de las uniones fuertes endoteliales, resultante de una disfunción molecular intracelular, permite la fuga del componente intravascular hacia los tejidos (RNS) en los alrededores de los capilares afectados<sup>6</sup>. Esta extravasación también conduce a una alteración de la composición y del funcionamiento de la matriz extracelular, lo que condiciona un régimen de hipoxia celular. Durante este proceso de respuesta inducida por inflamación local se inicia la secreción de otros mediadores inflamatorios (cascada inflamatoria), estimulando la producción y la secreción paracrina de mediadores proinflamatorios (MCP-1) y de interleucinas, además de varios factores de crecimiento<sup>6</sup>. El régimen de hipoxia celular desencadena eventos relacionados con el estrés oxidativo, mediante la peroxidación lipídica de las membranas mitocondriales y un fallo en el mecanismo metabólico de detoxificación mitocondrial, con aparición de productos reactivos del oxígeno (ROS), que se acumulan en el citoplasma celular y son capaces de activar vías de señalización relacionadas con la muerte celular mediante necrosis/apoptosis<sup>9-11</sup>.

### Inflamación y edema macular diabético

La adhesión leucocitaria en la pared del endotelio capilar (leucostasis) puede aumentar la permeabilidad vascular y acentuar el daño endotelial preexistente, mediante la inducción de la liberación de interleucinas y radicales libres<sup>6</sup>. Por otra parte, se ha visto que la presencia de inflamación aumenta la fosforilación de la ocludina –una de las proteínas clave en el mantenimiento de la estructura molecular de los complejos de unión en las uniones

fuertes del endotelio capilar—, lo que resulta en una desestructuración de los complejos de unión entre las células endoteliales y el consecuente aumento de la permeabilidad de los capilares<sup>4-6</sup>. Entre los principales mediadores proinflamatorios precoces, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y la interleucina-6 (IL-6) tienen la habilidad de alterar la BHR interna, probablemente actuando mediante la estimulación de la leucostasis<sup>4,6</sup>. Ambas moléculas son capaces de estimular, además, la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), conocido por su potente acción inductora de la permeabilidad vascular. Dichas moléculas están en concentraciones anormalmente aumentadas en el humor acuoso y vítreo de los pacientes que presentan un EMD. Por último, el factor de transcripción nuclear kappa beta (NF- $\kappa$ B), comprobadamente aumentado en el entorno diabético, conduce a la síntesis de muchas proteínas proinflamatorias además de enzimas inductoras de la permeabilidad vascular, como es el caso de la óxido nítrico sintasa (iNOS), que actúa directamente aumentando la permeabilidad del endotelio vascular<sup>4-6</sup>.

## Estrés oxidativo y edema macular diabético

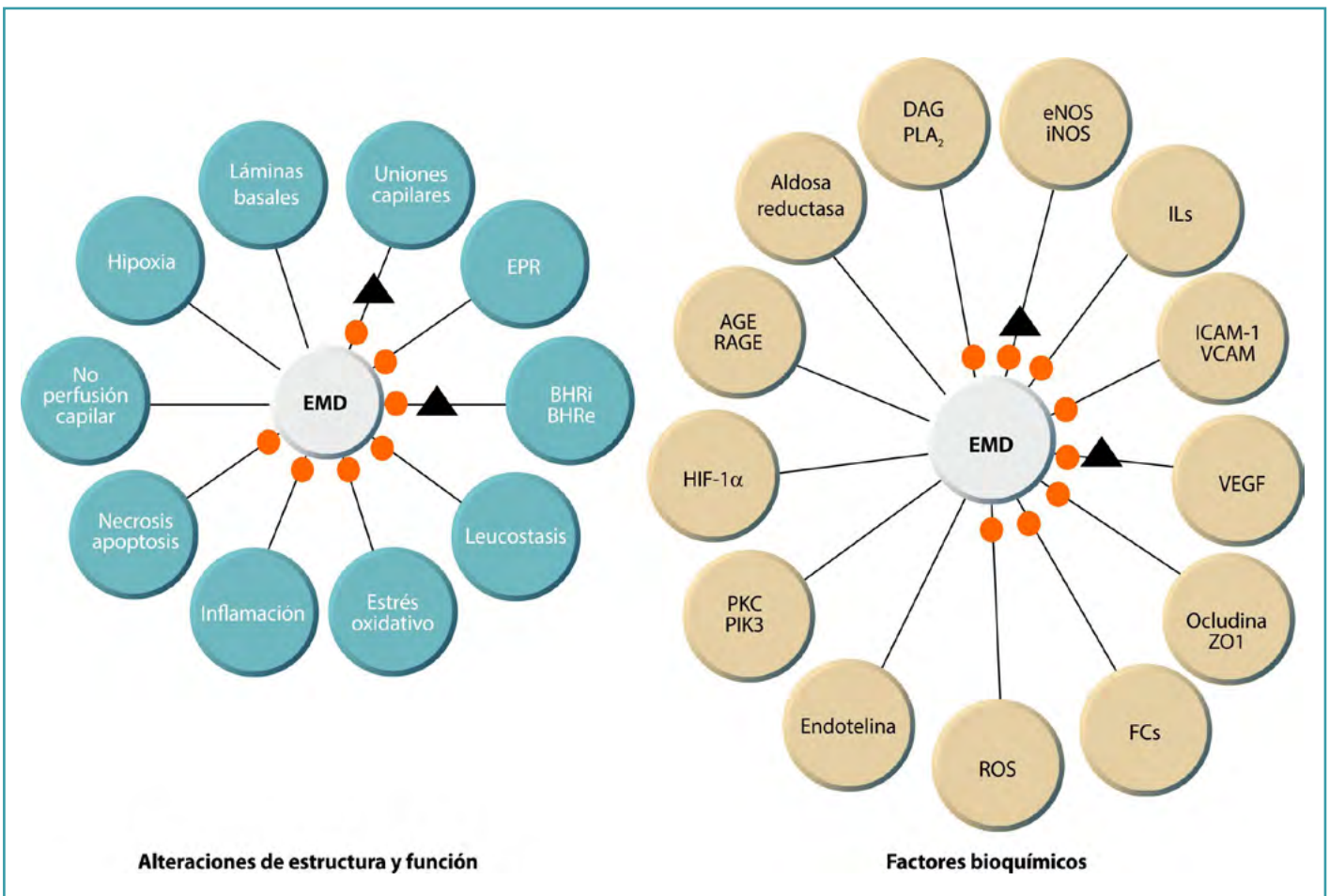
El papel de los mecanismos relacionados con el estrés oxidativo viene ganando protagonismo en la aparición del EMD<sup>9,11</sup>. Se ha constatado que los regímenes anormalmente altos de glucosa en la sangre llevan a un exceso de generación de ROS, peroxidación lipídica de membranas y producción de radicales libres intracelulares (oxígeno y nitrógeno libres), principalmente en situaciones de mal control metabólico. La sobreexpresión de radicales libres en el endotelio vascular o en la RNS puede causar la fragmentación de proteínas celulares, el entrecruzamiento y la agregación de aminoácidos, un cambio en la estructura terciaria de los lípidos de membrana y, principalmente, provocar en los ácidos nucleicos alteraciones estructurales y mutaciones en la cadena del ADN<sup>9-11</sup>. Una de las traducciones moleculares de dichas complejas alteraciones es la activación de las vías de señalización relacionadas con la muerte celular —apoptosis, pero principalmente por necrosis— en el endotelio capilar y en los fotorreceptores de la RNS, elementos celulares altamente sensibles a los cambios fisiológicos<sup>9</sup>. Estos indicadores moleculares constituyen en la actualidad un conjunto de importantes biomarcadores para la determinación de estados de estrés oxidativo que indican de forma apropiada y precisa la situación metabólica de los pacientes diabéticos<sup>11</sup>.

Se acepta actualmente que la función mitocondrial es la principal generadora de ROS y de radicales libres oxidantes en los diabéticos. Así, la peroxidación lipídica es un importante mecanismo a través del cual el estrés oxidativo podría dañar las células endoteliales de los capilares, las células de la RNS y el EPR, elementos clave en el mantenimiento de las BHR y la función visual<sup>9-11</sup>.

## Macroglía-microglía y edema macular diabético

En la actualidad, existe amplia evidencia que sugiere que las enfermedades vasculares de la retina no aparecen de forma aislada y, por lo general, se asocian con una “neuropatía” o “gliopatía”<sup>9,10</sup>. Fue ampliamente observado que el componente glial de la retina —células de Müller, astrocitos y microglía— exhibe cambios morfológicos y funcionales, tanto en las fases iniciales como en las tardías, en las enfermedades vasculares de la retina, tales como la RD y las oclusiones venosas. Se estudian con mayor detalle las posibles causas de la activación glial con su consecuente disfunción, así como las posibles repercusiones en la pérdida de la visión en las enfermedades vasculares de la retina. Todo ello, en última instancia, podría contribuir para una mejor comprensión de los mecanismos de la patología que se podría traducir en terapias clínicas más racionales.

En este sentido, ya se conoce el papel homeostático de las células de Müller con relación al mantenimiento de las condiciones óptimas del microentorno retiniano para una correcta neurotransmisión y los mecanismos de desturgescencia de los compartimientos capilar-RNS, mediante el correcto funcionamiento de canales específicos de K<sup>+</sup>, de forma similar a lo observado en los tejidos del sistema nervioso central<sup>9,10</sup>. Igualmente, se ha visto que la activación glial puede contribuir a acentuar la respuesta inflamatoria local y potenciar los mecanismos de alteración de la permeabilidad de los capilares retinianos. La iNOS —potente vasodilatador que en exceso genera además un aumento de radicales libres y ROS— puede ser secretada a partir de células de Müller y la microglía activada. Se ha visto que esta enzima está aumentada en los capilares retinianos de ojos diabéticos humanos y modelos animales inducidos, y que además se asocia con la sobreexpresión de VEGF en las células de Müller<sup>10</sup>. La microglía también podría participar en el proceso inflamatorio local a través de la secreción paracrina de moléculas precursoras y proinflamatorias. Se conoce



**Figura 1.** Aproximaciones para la intervención terapéutica del edema macular diabético (EMD), según los mecanismos fisiopatológicos. Las correlaciones de las alteraciones bioquímicas (moleculares) y las alteraciones mecánicas (estructura-célula) descritas en el EMD son la consecuencia de complejos eventos fisiopatológicos. El papel de la acción terapéutica de los fármacos bloqueadores de la acción del factor de crecimiento del endotelio vascular (triángulo negro) y de los esteroides (círculo rojo) se relaciona según los mecanismos fisiopatológicos conocidos. Según estos, no existe una aproximación terapéutica actual, sea única o en combinación, que actúe sobre los diferentes mecanismos patológicos descritos en el EMD, en su totalidad. EPR: epitelio pigmentario de la retina; BHR: barrera hematorretiniana (i: interna; e: externa); ILs: interleucinas; CAM: moléculas de adhesión celular; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; ZO1: *zonula occludens*; FCs: factores de crecimiento; ROS: productos reactivos del oxígeno; PKC: proteína quinasa C; PIK3: fosfoinositol-3 quinasa; HIF-1 $\alpha$ : factor inducible por hipoxia (1  $\alpha$ ); AGE: productos finales de glucosilación enzimática; RAGE: receptores para productos finales de glucosilación enzimática; DAG: diacilglicerol; PLA<sub>2</sub>: fosfolipasa A<sub>2</sub>; NOS: óxido nítrico sintasa (e: endotelial; i: inducida).

que, en la retina de pacientes diabéticos, la microglía activada se reubica en gran parte alrededor de la región de daño vascular<sup>9-11</sup>.

## Fisiopatología e intervenciones actuales en el edema macular diabético

En la presente revisión se sugiere la presencia de interacciones moleculares complejas entre varias proteínas de las vías proinflamatorias, proangiogénicas y relacionadas con el estrés oxida-

tivo. Estas interacciones, habitualmente sinérgicas, conducen al estímulo y la sobreexpresión de quimiocinas/citocinas, factores de crecimiento, enzimas proteolíticas, prostaglandinas, radicales libres y óxido nítrico, en el microambiente macular. Cabe destacar que, entre las diferentes moléculas investigadas, las quimiocinas/citocinas (MCP-1, IL-6) actúan como mediadores proinflamatorios, y la producción de VEGF actúa como un potente estimulador de la permeabilidad vascular; asociados al exceso de producción de radicales libres (ROS) –a partir del “sufrimiento celular”, en un



entorno de estrés oxidativo (necrosis/apoptosis)—son importantes protagonistas para la aparición del EMD y sus repercusiones en la funcionalidad retiniana.

Basándose en estos elementos, las terapias mediante fármacos que inhiben la acción del VEGF pueden mejorar selectivamente la sintomatología del EMD, al menos en parte, como se demostró en varios ensayos clínicos prospectivos controlados<sup>12-15</sup>. No obstante, los datos derivados de la literatura apoyan la noción de que la angiogénesis (permeabilidad vascular) y la inflamación son procesos interdependientes que pueden interactuar sinérgicamente para crear el marco patogénico en esta enfermedad. Además, se añaden elementos coadyuvantes, tales como el estrés oxidativo secundario a la hipoxia tisular y la activación secundaria de elementos microgliales en el ambiente perivascular de la retina afectada.

Durante los últimos 5 años, el tratamiento con agentes anti-VEGF y esteroides intravítreos ha supuesto una revolución, estableciéndose como un nuevo estándar de cuidado y manejo para los pacientes diabéticos con edema macular<sup>12-15</sup>. Los efectos biológicos de los agentes anti-VEGF y de los esteroides, además, han proporcionado nuevas perspectivas sobre la patogénesis multifactorial del EMD. Los fármacos inhibidores de la acción del VEGF se han convertido en la opción de tratamiento de primera línea para esta patología, en sustitución de la fotocoagulación con láser. Sin embargo, hay un porcentaje elevado de casos que no presentan una respuesta eficiente en cuanto a reducción del edema macular y recuperación de la visión (Figura 1). De este modo, y a medida que hay una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la aparición del EMD, estos nuevos agentes, al actuar sobre diferentes dianas terapéuticas, ya sea como monoterapia o en combinación, deben ser evaluados.

### Agradecimientos

A la Dra. Núria Nieto-Nicolau por su apreciación crítica al manuscrito.

### Bibliografía

1. Williams R, Airey M, Baxter H, *et al.* Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye*. 2004;18:963-83.
2. Scanlon PH, Aldington SJ, Stratton IM. Epidemiological issues in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2013;20:293-300.
3. Au A, Singh RP. A multimodal approach to diabetic macular edema. *J Diabetes Complications*. 2016;30:545-53.
4. Behl T, Kaur I, Kotwani A. Role of leukotrienes in diabetic retinopathy. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2016;122:1-9.
5. Fogli S, Mogavero S, Egan CG, *et al.* Pathophysiology and pharmacological targets of VEGF in diabetic macular edema. *Pharmacol Res*. 2016;103:149-57.
6. Tang J, Kern TST. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30:343-58.
7. Behl T, Kaur I, Kotwani A. Implication of oxidative stress in progression of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2016;61:187-96.
8. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 2003;26:2653-64.
9. Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, *et al.* Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2014;43:17-75.
10. Coorey NJ, Shen W, Chung SH, *et al.* The role of glia in retinal vascular disease. *Clin Exp Optom*. 2012;95:266-81.
11. Pinazo-Durán MD, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ, *et al.* Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes. *Clin Interv Aging*. 2014;11:637-52.
12. Ajlan RS, Silva PS, Sun JK. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinal disease. *Semin Ophthalmol*. 2016;3:40-8.
13. Arevalo JF. Diabetic macular edema: changing treatment paradigms. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25:502-7.
14. Agarwal A, Sarwar S, Sepah YJ, *et al.* What have we learnt about the management of diabetic macular edema in the antivascular endothelial growth factor and corticosteroid era? *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26:177-83.
15. Bandello F, Preziosa C, Querques G, *et al.* Update of intravitreal steroids for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmic Res*. 2014; 52:89-96.