

**NUEVOS AVANCES EN LA  
PATOGENIA DE LA  
RETINOPATÍA DIABÉTICA EN  
DIABÉTICOS TIPO I**

María del Carmen Recuero Recuero

Irene Enrile Pavón

Cándido Miguel Lahoz Recuero



Acréditi Formación s.l.  
C/Diego Velázquez, nº 3  
C.P. 26007 La Rioja  
e-mail: [editorial@acreditiformacion.com](mailto:editorial@acreditiformacion.com)  
[www.acreditiformacion.com](http://www.acreditiformacion.com)  
[www.publicacionescientificas.es](http://www.publicacionescientificas.es)

Reservados todos los derechos

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito de la Editorial.

El contenido de este libro  
es responsabilidad exclusiva de los autores.  
La editorial declina toda responsabilidad sobre el mismo.

ISBN: 979-13-87553-40-1

## **1. REPERCUSIONES**

Como conocimientos previos adquiridos podemos destacar que el diagnóstico precoz y la detección temprana de los cambios funcionales relacionados con la retinopatía diabética que ocurren antes de los cambios vasculares retinianos son importantes para prevenir la retinopatía diabética. La apoptosis neuronal y la pérdida de los cuerpos de las células ganglionares y la reactividad gliales se consideran ahora como los principales desencadenantes de la retinopatía diabética. Los factores de riesgo para el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas fueron el grado de retinopatía diabética, la alta presión arterial sistólica y la edad del paciente, pero no los niveles de HbA1c. Estos conocimientos fueron adquiridos en el grado de Óptica y Optometría de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

Por otro lado, los conocimientos adquiridos tras la realización de la presente revisión bibliográfica son que el mecanismo de la diabetes de tipo 1 es posiblemente autoinmune, actuando frente a las células  $\beta$ , entre otros, los linfocitos T CD8+

citotóxicos y autoanticuerpos. La retinopatía diabética a día de hoy sigue siendo la principal causa de ceguera en la población activa de los países desarrollados. La diabetes tiene un efecto neurodegenerativo temprano en la retina, que se produce a pesar de que el componente vascular de retinopatía diabética sea mínimo. A medida que la neurodegeneración se desarrolla puede causar permeabilidad vascular, lo que provoca el desarrollo de las vasculopatías. La apoptosis neuronal y la pérdida de los cuerpos de las células ganglionares y la reactividad gliales se consideran ahora como los principales desencadenantes en retinopatía diabética. Existen diferencias significativas en las medidas de grosor de la retina y en la capa plexiforme interna de células ganglionares en los pacientes con retinopatía diabética tipo 1 con respecto a los grupos controles. No obstante, las células de Müller responden mucho antes a las altas condiciones de glucosa, que la vasculatura retiniana.

En la práctica actual clínica el análisis fractal de la OCT es la técnica más sensible y objetiva, debido a que permite realizar mediciones cuantitativas y

cualitativas del espesor de la retina y del volumen con la identificación de las capas de la retina del individuo, ofreciendo un posible predictor de diagnóstico para detectar la neurodegeneración temprana en la retina.

Un diagnóstico precoz es un factor importante para retrasar las complicaciones que pueden llevar a la pérdida de visión. Los factores de riesgo para el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas fueron el grado de retinopatía diabética, la alta presión arterial sistólica y la edad del paciente (duración de la DM), pero no los niveles de HbA1c3. Siendo la duración de la enfermedad el factor más fuertemente asociado a la neurodegeneración.

## **RESUMEN**

Una de las microangiopatías oculares más importante producidas por la diabetes tipo 1 es la retinopatía diabética. Ésta engloba cambios anatómicos del tejido nervioso y vascular que conducen a una grave pérdida de visión, incluyendo la ceguera y la baja visión. La retinopatía diabética es la principal causa de ceguera en países industrializados entre los 20 y los 65 años. Además, el riesgo de ceguera en personas diabéticas es 25 veces superior a la población no diabética.

Tradicionalmente la patogenia de la enfermedad comienza con una serie de signos que, hasta hace poco, se consideraban los principales para el diagnóstico de la enfermedad, son los microaneurismas, hemorragias, exudados duros, exudados algodinosos, patología venosa, aparición de neovasos y fibrosis. En cuanto a la histología de la retina cabe destacar las células neuróglícas de Müller, son células que se extienden desde la membrana limitante externa hasta la membrana

limitante interna de la retina donde se van a producir cambios estructurales que van a dar lugar a la primera lesión clínicamente observable que, hasta el momento, son los microaneurismas.

Actualmente, varios grupos de investigación han estudiado mediante tomografía de coherencia óptica y mediante el análisis fractal de sus datos, han observado cambios del grosor en las distintas capas de la retina en pacientes diabéticos con retinopatía diabética y sin signos de retinopatía diabética, con el fin de cuantificar el daño en el tejido retiniano, llegando a la conclusión de que se produce una neurodegeneración previa a los signos clínicos vasculares, que da lugar a una alteración de la permeabilidad de los vasos que da lugar a las alteraciones vasculares conocidas tradicionalmente. Los cambios neurodegenerativos preceden a los cambios vasculares.

Palabras clave: **retinopatía diabética, neurodegeneración, espesor, diabetes tipo I.**



## **INDICE**

0. Repercusiones	3
1. Introducción	11
2. Objetivos	15
3. Metodología	16
4. Resultados y discusión	18
5. Conclusiones	49
6. Bibliografía	52



## 1. INTRODUCCIÓN

El número de individuos con diabetes en el mundo ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014. Además, se espera que aumente a 592 millones en 2035 (Guariguata et al., 2014). En España según un estudio realizado por Soriguer y colaboradores el número de diabéticos en España era de 2,7 millones y estiman que para 2030 la cifra crezca hasta 3,7 millones de afectados (Soriguer et al., 2012).

Existen dos formas clínicas de la diabetes mellitus (DM): tipo 1 y tipo 2. En España, la incidencia de DM tipo 1 oscila entre 11 y 15 casos por 100.000 habitantes/año, para la población menor de 15 años. En nuestro país no se dispone de ningún estudio que refleje la prevalencia global de la diabetes tipo 2, pero la mayoría de los últimos estudios de carácter local o regional muestran una prevalencia que se sitúa entre el 9,9 y el 15,9%, para la población mayor de 30 años (Soriano y De Pablos, 2007).

La forma clínica de DM tipo 1 se debe a la destrucción de células  $\beta$  del páncreas y al consiguiente defecto de secreción de insulina; por ello, el trastorno debe ser siempre compensado administrando insulina (diabetes insulino dependiente).

La hiperglucemia sigue siendo el principal instigador del desarrollo de complicaciones diabéticas. Debido al sostenimiento de ésta, el metabolismo celular se altera y las macromoléculas experimentan modificaciones estables. Estas alteraciones tanto agudas como acumulativas en el metabolismo celular y macromolecular provocan cambios estructurales y funcionales del tejido (Kowlouru, 2015) dando lugar a enfermedad celíaca, enfermedades de la glándula tiroides, enfermedades de la piel, infecciones, complicaciones renales, neuropatías y complicaciones vasculares.

Las complicaciones vasculares podemos clasificarlas en: grandes vasos, donde encontramos

alteraciones como la arteriosclerosis y complicaciones cardiovasculares y pequeños vasos, donde se ven afectados órganos como los ojos, riñones o nervios (Hanas, 2004).

Una de las microangiopatías oculares más importante es la retinopatía diabética (RD). Ésta engloba cambios anatómicos en vasos y nervios que conducen a una grave pérdida de visión, incluyendo la ceguera y la baja visión. Las causas mas frecuentes son el edema macular, las hemorragias en el vítreo y los desprendimientos de retina por tracción (García-Feijóo et al., 2012; Moreno et al.,2013).

La RD es la principal causa de ceguera en

países industrializados entre los 20 y los 65 años, además el riesgo de ceguera en personas diabéticas es 25 veces superior a la población no diabética (Moreno et al.,2013). La RD afecta aproximadamente al 30% de los diabéticos. Subdividiendo por grupos, entre los afectados con DM tipo 1 la prevalencia es del 45%, mientras que en los pacientes con diabetes tipo 2 la prevalencia es del 25%. Estos datos están justificados por la relación con el tiempo de evolución de la diabetes, el factor de riesgo más importante. La prevalencia de ceguera en personas diabéticas es de un 5% (García-Feijóo et al., 2012).

Debido a esta gran prevalencia de la ceguera, sobre todo en países industrializados, es de interés realizar una revisión bibliográfica sobre los últimos conocimientos en el desarrollo de la patogenia de la RD en pacientes diabéticos tipo I, con el fin de conocer mejor la enfermedad y por consiguiente evitar o retrasar la aparición de las complicaciones y disminuir la prevalencia de las mismas.

## 2. OBJETIVOS

La presente revisión de carácter bibliográfico se marca como objetivo principal conocer los logros recientes en la patogenia de la retinopatía diabética en diabéticos tipo 1.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, el objetivo principal puede ser desglosado en los siguientes objetivos secundarios:

- La revisión de la patogenia de la enfermedad diabética tipo 1 y de aquellos aspectos relacionados con el ojo y especialmente con la retina.
- La revisión de los factores de riesgo de desarrollo de retinopatía diabética.  
Razonar y reflexionar sobre la prevención de la ceguera, siendo la retinopatía diabética
- la causa más frecuente de ésta del mundo, especialmente en los países desarrollados.

### 3. METODOLOGÍA

La estrategia de búsqueda de artículos bibliográficos se ha destinado a la recopilación de información para alcanzar el objetivo principal de esta revisión: logros recientes en la patogenia de la retinopatía diabética en diabéticos tipo 1.

Para el desarrollo de la búsqueda se empleó la siguiente palabra clave: “diabetic retinopathy”.

La selección de artículos fue llevada a cabo en 3 fases.

En la primera fase se buscaron aquellos artículos que se correspondían con la estrategia de búsqueda elegida. La estrategia de búsqueda se hizo en Medline, a través de la web PubMed: 29886 artículos

En la segunda fase, se ampliaron las palabras claves a: “diabetic retinopathy, neurodegeneration, retinal thickness, type 1 diabetes” ; se obtuvieron 9 artículos.

En la tercera fase se aplicaron los criterios de inclusión y de exclusión.

Los criterios de inclusión utilizados para la

elaboración de la revisión bibliográfica, han sido los siguientes:

Enfermedad: retinopatía diabética

- ... Tipo de diseño: artículos y ensayos clínicos
- ... Tipo de intervención: conocimiento de la patogenia
- ... Sujetos de estudio: seres humanos
- ... Periodo de búsqueda: publicaciones desde 01/01/2011 hasta 1/2/2017
- ... Idiomas de publicación: castellano e inglés

Los criterios de exclusión tenidos en cuenta para la elaboración de la revisión han sido los siguientes:

- Estudios de tratamientos farmacológicos, estudios comparativos pero no aleatorizados, estudios económicos, editoriales, cartas al editor.
- ... Artículos con anterioridad a 1/01/2011
- ... Artículos con un idioma distinto del inglés y el castellano
- ... Artículos que no se puedan descargar completos
- ... Ensayos clínicos llevados a cabo en animales

... Tipo de intervención: tratamientos quirúrgicos o farmacológicos

Tras realizar la tercera fase en la base de datos Pub Med, excluidos por no cumplir los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron 5 artículos.

En la cuarta fase, se procedió a la lectura de los 5 artículos. Los artículos apropiados y de calidad suficiente para obtener resultados fiables y ser incluidos en la revisión sistemática son 4, el trabajo recoge sus principales ideas.

El total de los artículos incluidos en la revisión fueron referenciados mediante las normas de Vancouver.

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

##### Patogenia de la diabetes tipo I

El mecanismo de la DM tipo 1 es

posiblemente autoinmune, actuando frente a las células  $\beta$ , entre otros, los linfocitos T CD8+ citotóxicos y autoanticuerpos. Los fenómenos autoinmunes podrían desencadenarse sobre la base de cierta predisposición genética (posesión de antígenos DR3 y DR4 del sistema HLA), junto con la intervención de otros factores (tóxicos, virus, como el coxackie B4, etc.) que transformarían la célula  $\beta$  en una célula extraña, activando el sistema inmune (Figura 1). (Laso Guzmán, 2005)

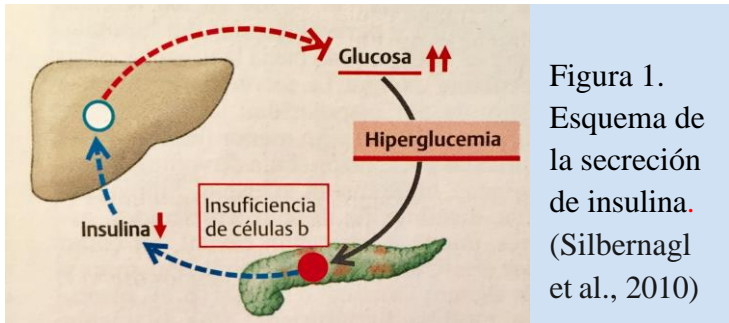


Figura 1. Esquema de la secreción de insulina. (Silbernagl et al., 2010)

Entre las posibles causas de la DM tipo 1 podemos encontrar el factor hereditario, algunas personas heredan una predisposición a adquirir diabetes.

Se trata de un gran número de factores y genes con efecto bajo que como parte de diferentes vías bioquímicas, invocan procesos patológicos que conducen a retinopatía diabética (Priščáková et al., 2016).

Una enfermedad viral también puede ser causa desencadenante de diabetes así como si la madre tiene ciertas infecciones virales durante el embarazo, el hijo puede tener un mayor riesgo de desarrollar diabetes. Otro factor que puede determinarse varios años antes de que aparezca la diabetes es la alteración de la producción de insulina por las células beta del páncreas. El consumo de leche de la vaca durante el embarazo por parte de la madre o por el niño en el primer año de vida, puede condicionar mayor riesgo de desarrollar diabetes más adelante; también se ha demostrado que la ingestión de nitritos y nitratos en la alimentación, en cantidades elevadas, así como el nitrato en el agua que se bebe, es un factor de riesgo, por último, un nivel de higiene muy bueno y una frecuencia baja de infecciones durante la

infancia, puede determinar que la defensa inmune no se haya desarrollado correctamente. (Hanas, 2004)

## 5.2 Clasificación clínica y signos de la retinopatía diabética:

Los signos más característicos de la RD se encuentran esquematizados en la siguiente tabla

(1):

<b>SIGNOS EN FONDO DE OJO</b>	<b>Descripción oftalmoscópica</b>	<b>Significado fisiopatológico</b>	<b>Cuadro clínico</b>
<b>Microaneurismas</b>	Pequeños puntos rojos, delimitados	Dilatación de los capilares, primer signo de retinopatía	Retinopatía diabética inicial
<b>Hemorragias</b>	Manchas rojas, redondas o alargadas	Rotura de capilares Extravasación de sangre	Retinopatía diabética inicial (evolucionando a preproliferante)
<b>Exudados duros</b>	Depósitos amarillos, tamaño variable	Alteración de la permeabilidad Extravasación de lipoproteínas	Retinopatía diabética de fondo (posible evolución hacia edema macular)
<b>Exudados algodonosos</b>	Nódulos blanquecinos difusos	Obstrucción arteriolar Infarto isquémico	Retinopatía diabética preproliferante.
<b>Patología venosa</b>	Venas ingurgitadas, arrosariadas, irregulares	Deterioro hemorreológico, índice de empeoramiento	Retinopatía diabética preproliferante.
<b>Neovasos</b>	Redes anárquicas de vasos filiformes	Proliferación vascular, respuesta a la isquemia	Retinopatía diabética preproliferante.

<b>Fibrosis</b>	Membranas fibrovasculares blanco-grisáceas	Proliferación fibrosa asociada con la vascular
-----------------	--	--

Tabla 1: Signos oftalmoscópicos de la retinopatía diabética. (García-Feijóo et al., 2012)

La retinopatía diabética puede presentar diferentes grados de severidad. A continuación, se describen brevemente:

-Retinopatía diabética inicial.

Se caracteriza por la aparición de:

Microaneurismas: dilataciones saculares de los capilares retinianos debidos a la hiperpermeabilidad. Se observan como pequeños puntos rojos, pueden extravasarse, disminuir, desaparecer y reaparecer en otros lugares.

Hemorragias intra-retinianas: Se deben a extravasación de sangre y pueden ser profundas, localizadas en el polo posterior de la retina, son rojas, pequeñas, redondeadas o alargadas, de bordes irregulares o superficiales y de mayor tamaño que los microaneurismas. Se originan a partir de las arteriolas precapilares más superficiales. (Figura 2)

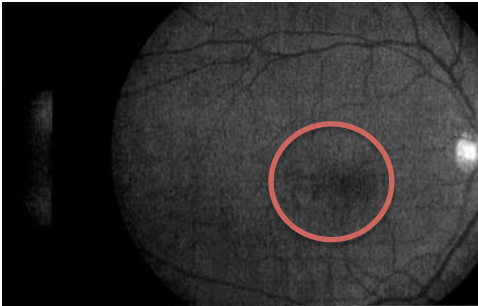


FIGURA 2. Retinopatía diabética inicial: se observa el polo posterior de un ojo derecho. Se observa la presencia de pequeñas lesiones redondeadas, bien delimitadas, que se

-Retinopatía diabética de fondo:

Exudados duros: depósitos extracelulares de lípidos y lipoproteínas. En la oftalmoscopia se ven como pequeños depósitos blancos a amarillos en el

parénquima retiniano del polo posterior. Se acompañan de edema macular cistoide severo, lo que conlleva a una pérdida severa de AV.(Figura 3) Es posible la evolución hacia edema macular siendo la causa más frecuente de pérdida de visión en diabetes. Ocurre debido a la salida de los componentes del plasma, este fluido no puede ser compensado por la barrera sangre-retina externa saturada. Las consecuencias clínicas son: una disminución progresiva de la agudeza visual, metamorfopsias y/o alteración en la visión cromática.

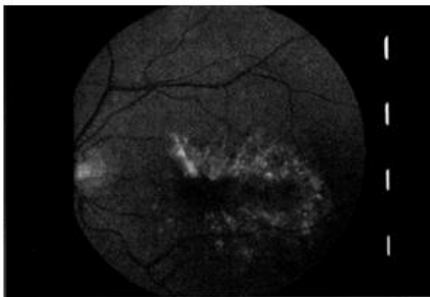


FIGURA 3. Retinopatía diabética de fondo y edema macular: el cuadro clínico se caracteriza por la aparición de exudados duros (depósitos lipídicos) en forma de placas de color amarillo. Cuando se acumulan en la mácula se acompañan de edema y pérdida de agudeza visual. (García-Feijóo et al., 2012)

-Retinopatía diabética preproliferante:

Exudados blandos o manchas de algodón: éstos son el resultado de la oclusión arteriolar que determina la interrupción del flujo axoplásmico, dando lugar a isquemia y microinfartos. Se observan como manchas blanquecinas. (Figura 4)

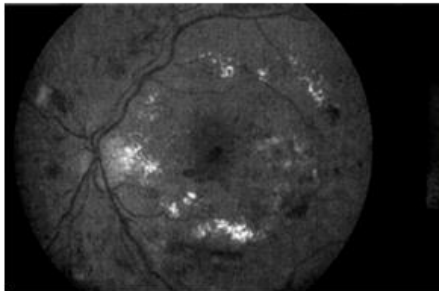


FIGURA 4. Retinopatía diabética proliferante: se caracteriza por la aparición de exudados algodonosos (nódulos blandos). Se observan como manchas blanquecinas en relación con hemorragias retinianas. (García-Feijóo et al., 2012)

Signos venosos: cuando la alteración circulatoria se agrava se refleja en las venas del fondo del ojo. Aparecen severos cambios en su trayecto y calibre. Se observan las venas arrosariadas, formando bucles o asas, tortuosas. Se trata de grandes áreas retinianas de hipoxia.

La hipoxia y la isquemia son factores determinantes de la enfermedad, cuando se dan

agravan el cuadro clínico hacia retinopatía diabética proliferativa (Wilkinson et al., 2003)

#### -Retinopatía diabética proliferativa

Neovasos: aparecen como respuesta a la isquemia, son proliferaciones endoteliales caracterizadas por la aparición de vasos anormales, frágiles e inútiles. Tienen dos localizaciones; sobre la retina y sobre la papila. Indican un alto riesgo de ceguera. Pueden avanzar hacia una hemorragia vítrea; la cual se produce cuando la sangre atraviesa la hialoides posterior y penetra en la cavidad vítrea. Ocasiona una pérdida brusca e indolora de la visión.

La proliferación fibrosa: se presenta de forma individual o asociada a neovasos (dando soporte) y puede verse en cualquier parte de la retina formando desde finas láminas o cordones hasta extensas condensaciones de tejido. Puede desencadenar en desprendimiento retinal fraccionario, las tracciones ejercidas sobre la retina

por el tejido fibroso o por las contracciones vítreas pueden ocasionar desprendimiento de retina (DR) por tracción. Más frecuentes cuando una gran proliferación fibrosa ejerce tracciones

anteroposteriores o tangenciales, suele ser lenta con manifestación muy variable en función de la afectación macular.

(García-Feijóo et al., 2012; Moreno et al., 2013; Wilkinson et al., 2003)

### Patogenia de la retinopatía diabética

En la retina pueden distinguirse 10 capas en total. La primera capa corresponde a la hoja externa de la retina y las capas 2-9 forman la hoja interna. Esto se debe en esencia a las estructuras diferentes de 3 neuronas conectadas una a continuación de la otra. Las capas individuales nombradas desde fuera hacia adentro son:

1. Epitelio pigmentario.
2. Capa de conos y bastones.
3. Membrana limitante externa (neuróglia)

4. Capa nuclear externa (somas de las células sensoriales)
5. Capa plexiforme externa
6. Capa nuclear interna (somas de las neuronas bipolares)
7. Capa plexiforme interna
  
8. Capa ganglionar (somas de las neuronas ganglionares del nervio óptico)
9. Capa de fibras del nervio óptico.
10. Membrana limitante interna (neuróglia) (Ulrich Welsh, 2008).

Los núcleos de las células bipolares son los componentes principales de la capa nuclear interna. En esta capa están los núcleos de las células neuróglia de Müller, de las células horizontales y de las células amacrinas. La zona de sinapsis entre las células bipolares y las células ganglionares forma la capa plexiforme interna.

Las células neuróglia de Müller, son células delgadas con numerosas prolongaciones laterales que se extienden desde la membrana limitante externa hasta la membrana limitante interna de la

retina. Sus pedículos internos descansan sobre una lámina basal que señala el límite del cuerpo vítreo. En las capas internas de la retina también se encuentran astrocitos y sobre todo vasos sanguíneos (ramificaciones de la arteria central de la retina y tributarias de la vena central de la retina). (Ulrich Welsh., 2008) donde se van a producir cambios estructurales que van a dar lugar a la primera lesión clínicamente observable que, hasta el momento, son los microaneurismas.

La hiperglucemia crónica mantenida es característica de la diabetes y está vinculada a factores predisponentes que producen daño endotelial, fenómenos obstructivos consecuentes y extravasación.

La hiperglucemia provoca unos cambios bioquímicos tales como un aumento de sorbitol y de los productos finales del metabolismo de la glucosa. Cambios hematológicos que dan lugar a hipercoagulabilidad. Cambios fisiológicos que se

traducen en reducción del suministro de sangre y ruptura de la barrera sangre-retina. Estas alteraciones estructurales afectan a todos los componentes de la red vascular de la retina a través de sus elementos fundamentales: la pared vascular y la sangre.

En la pared vascular se produce una alteración intensa de todos sus componentes celulares. Se ven afectadas las células endoteliales, el revestimiento interno del capilar y los pericitos,

que son el revestimiento externo. La membrana basal, que se encuentra entre ambas capas celulares, se ve notablemente deteriorada por estos defectos en su recubrimiento y aparece muy engrosada. Esto provoca que el capilar se transforme en un tubo rígido, acelular y con la luz estrechada.

Los hematíes también se ven dañados por el medio hiperglucémico y sufren cambios que dificultan su circulación. Los glóbulos rojos se vuelven rígidos y no pueden adaptarse al diámetro del capilar, presentan una afinidad muy elevada por

el oxígeno con lo que no permiten su liberación y generan un situación de hipoxia que conlleva a la liberación de factores angiogénicos, el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) aumenta 30 veces su producción y con ello la formación de nuevos vasos en retina y en iris y el aumento de la permeabilidad vascular, en consecuencia, las células retinianas se alteran y conducen a un déficit visual.

Unido a ello se producen pequeños trombos plaquetarios ya que existe una viscosidad muy elevada por el aumento de fibrinógeno.

Estos cambios provocan la microangiopatía de la retina que evoluciona esencialmente por 2 vías:

Aumento de la permeabilidad de los vasos que pierden proteínas plasmáticas y lípidos y por ello conducen a edema retiniano y exudados duros.

Posteriormente, sinónimo de hipoxia e isquemia, se producen exudados blandos, causantes

de microtrombosis con microinfartos retinianos. Conocidos como manchas de algodón (García-Feijóo et al., 2012; Moreno et al., 2013). Un estudio realizado por Nguyen y colaboradores concluye que en la retina de pacientes diabéticos tipo 1 que sufren retinopatía proliferativa se produce un aumento del flujo sanguíneo que aumenta proporcionalmente a la severidad de la retinopatía. El aumento del flujo sanguíneo se relacionó con la presencia de retinopatía en sí, pero no se asoció con el nivel de glucosa en sangre, HbA1c, la duración de la diabetes, edad, sexo o hipertensión. Como estos cambios hemodinámicos se desarrollan con el tiempo es necesaria una investigación prospectiva para elucidar los cambios en el flujo sanguíneo en el tiempo que acompañan a una vasculatura retiniana fallida en DM tipo 1. (Nguyen et al., 2016).

Las nuevas líneas de investigación sugieren nuevas informaciones en el comienzo de la RD. A continuación se exponen los resultados más

relevantes de los distintos grupos de investigación

El grupo de investigación de Araszkievicz y colaboradores tuvo como objetivo del estudio la comparación del grosor retiniano, el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (GFNR) y el espesor de la capa de células ganglionares (ECG) medido con tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes diabéticos tipo 1 con y sin retinopatía. Además, se evaluaron las relaciones potenciales entre el grosor retiniano y los parámetros metabólicos, así como la duración de la enfermedad.

En el estudio hubo 2 patrones de exploración diferenciados en dos grupos de pacientes diabéticos tipo 1, un grupo con retinopatía y otro sin retinopatía diabética.

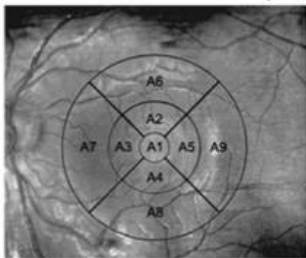
Los resultados de la comparación entre estos subgrupos fueron que, los sujetos con RD tenían retina parafoveal más delgada ( $P = 0,05$ ). Los sujetos sin retinopatía tuvieron retina parafoveal más gruesa ( $P = 0,048$ ). (Araszkievicz et al., 2012)

El grupo de investigación de Picconi y colaboradores realizó un estudio para explorar la relación entre el control glucémico y las características neurorretinianas, para ello 37 personas con DM tipo 1 se dividieron en dos grupos (sin signos (noRD) y con retinopatía diabética no proliferativa leve (RDNP)) y se compararon con 13

participantes sanos del grupo control (C). Como resultados obtuvieron una reducción similar en el espesor de GFNR-N (nasal) de los dos grupos de DM frente a C (-3,9 para noRD y -4,9 para RDNP). La capa nuclear interna (CNI) se incrementó en todos los cuadrantes de los dos grupos de DM tipo 1 en comparación con C. Encontrando una correlación negativa entre el GFNR-N y el bajo índice de glucosa en sangre ( $r = -0.382$ ,  $p = 0.034$ ) y una correlación positiva entre el CNI y la acción glucémica neta global continua ( $r = 0.40$ ,  $p = 0.025$ ) en pacientes con DM tipo 1. (Picconi et al., 2017)

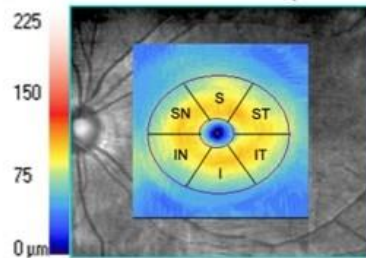
El grupo de investigación de Chen y colaboradores obtuvo como resultados que la apoptosis neuronal y la pérdida de los cuerpos de las células ganglionares y la reactividad glial se consideran ahora como los principales factores desencadenantes de la RD. En este estudio, observamos disminuciones significativas en el espesor retiniano de las zonas A2 a A9 y el grosor de todos los sectores del complejo de la capa plexiforme interna de células ganglionares (CPI-CG) en las zonas maculares de los pacientes diabéticos tipo 1, como podemos apreciar en la figura 5.

**OI Mapa de espesor macular**



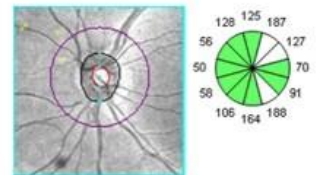
**A**

**OI Mapa desviación células ganglionares y capa plexiforme interna**



**B**

**OI Mapa de desviación de espesor de fibra nerviosa retiniana en horas de reloj**



**C**

**FIGURA 5. A:** Mapa de grosor retiniano macular de nueve zonas de los ojos izquierdos basado en OCT. **B:** Célula ganglionar y capa plexiforme interna. Mapas de grosor complejo de nueve zonas de los ojos izquierdos basados en OCT. **C:** Mapa de desviación de la capa de fibra nerviosa de la retina y posiciones de reloj alrededor de los discos ópticos de los ojos izquierdos basados en OCT. (Chen et al., 2016)

Además, se encontró que el GFNR alrededor del disco óptico era más delgada en los pacientes diabéticos que en los controles sólo en la posición de las 9, lo que puede demostrar que la degeneración GFNR ocurre en el inicio de la RD; Sin embargo, es difícil determinar qué área es la primera afectada. En la capa nuclear interna (CNI), los

espesores maculares pericentral y periférico disminuyeron en los pacientes diabéticos tipo 1 en comparación con los controles, como se aprecia en la figura 6. En la capa nuclear externa de los

pacientes con DM tipo 1 fueron más delgados en algunos de los puntos testados en la periferia y áreas pericentrales ( $p < 0,05$ ) y ligeramente más gruesos en la fóvea, como se aprecia en la figura 7.

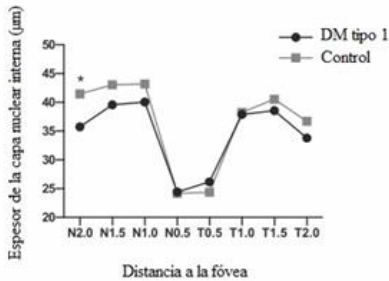


FIGURA 6: Comparación de los espesores de la capa nuclear interna en el área perifoveal entre los pacientes con diabetes tipo 1 y el grupo control.  
\* Significativo estadísticamente

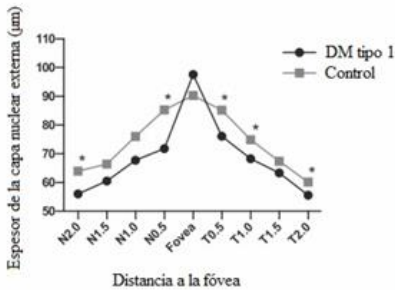


FIGURA 7: Comparación de los espesores de la capa nuclear externa en el área perifoveal entre los pacientes con diabetes tipo 1 y los controles.  
\* Significativo estadísticamente

En este estudio, el espesor de la coroides subfoveal (ECSF) de pacientes diabéticos tipo 1

medidos en seis puntos diferentes fueron similares a los de los controles, lo que puede sugerir que el tejido coroideo se ve afectado más tarde que la capa neuroretinal en la retinopatía diabética (tabla 2).

	<b>DM TIPO 1</b>	<b>CONTROL</b>	<b>EVALUACIÓN <i>p</i></b>
<b>Superior</b>	80.72±9.65	85.50±6.05	0.044*
<b>Supratemporal</b>	70.64±8.78	85.17±7.45	0.007*
<b>Infratemporal</b>	80.00±7.09	85.29±5.29	0.005*
<b>Inferior</b>	78.28±7.01	82.35±6.34	0.041*
<b>Infranasal</b>	79.96±6.49	84.63±6.61	0.016*

<b>Supranasal</b>	82.96±5.95	86.71±6.98	0.
-------------------	------------	------------	----

Tabla 2. Grosor de la coroides en seis zonas en pacientes con DM tipo 1 y el grupo control. \* Significativos estadísticamente (Chen et al., 2016).

La investigación llevada a cabo por Somfai sugiere que una mejora potencial en la aplicación clínica de la OCT a las enfermedades oculares es la cuantificación de los cambios anatómicos junto con la disfunción de las capas celulares de la retina neurosensorial. Sus resultados preliminares sugieren que la dimensión fractal de las capas

intrarretinianas podrían proporcionar información útil para diferenciar los ojos con retinopatía diabética, que se caracterizan por la neurodegeneración en las primeras etapas, de ojos sanos. Además, de la información estructural, como se aprecia en la figura 8. Particularmente, la diferenciación entre tejido normal y anormal de la retina puede mejorar la comprensión de la secuencia de eventos involucrados en los defectos del campo visual.

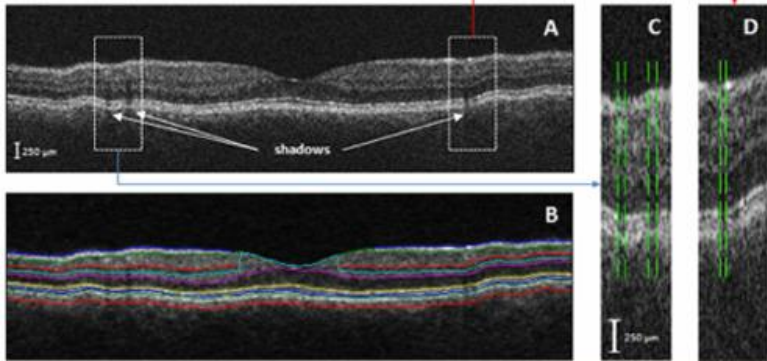


Figura 8. Un ejemplo de la detección de las sombras de los vasos sanguíneos por la técnica de shadowgram. A) la imagen OCT en bruto de la mácula. B) La misma imagen OCT que muestra resultados de segmentación después de la eliminación del ruido moteado. C-D) Las vistas ampliadas de las regiones sombreadas se muestran con los límites detectados de las sombras de los vasos sanguíneos. (Somfai., 2014)

A continuación se presenta de forma resumida en la tabla 3 los resultados más relevantes del estudio de los diferentes grupos de investigación.

TÍTULO	IDENTIFICACIÓN DEL ARTÍCULO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<b>Neurodegeneración de la retina en pacientes diabéticos de tipo 1</b>	Araskiewicz et al., 2012	En comparación con los pacientes sin retinopatía, los sujetos con retinopatía tenían retina parafoveal más delgada. Se encontraron correlaciones significativas entre la duración de la diabetes y el espesor de GFNR nasal y espesor retiniano (ER) parafoveal.	Los resultados sugieren la pérdida de tejido neural intrarretiniano en pacientes diabéticos de tipo 1 con retinopatía. La neurodegeneración en la retinopatía diabética está estrechamente asociada con la duración de la enfermedad.
<b>La neurodegeneración retiniana en pacientes con diabetes mellitus tipo 1: el papel de la variabilidad glucémica</b>	Picconi et al., 2017	Grupos de pacientes diabéticos de tipo 1 mostraron una reducción similar GFNR frente al grupo control sin ninguna diferencia relevante entre ellos. La CNI se incrementó en todos los cuadrantes de los dos grupos de DM tipo 1 en comparación con C. Correlación negativa entre el GFNR-N y el bajo índice de glucosa en sangre. Correlación positiva entre la CNI y la acción glucémica neta en pacientes con DM tipo 1. No se encontró correlación con HbA1c.	El daño estructural temprano de la neuroretina en las personas con DM tipo 1 está relacionado con las fluctuaciones de la glucosa. La variabilidad glucémica (GV) debe ser tenida en cuenta incluso en presencia de un buen control metabólico. Sugiere que la no presencia de RD no excime la existencia de
			neurodegeneración en pacientes con DM tipo 1.
<b>Los cambios en la morfología macular diabética pueden ocurrir en la etapa temprana de la diabetes.</b>	Chen et al., 2016	En pacientes con DM tipo 1, la medida de ER y CPI-CG fueron más delgadas que los del grupo de control. Se encontró que el GFNR era más delgado en la posición de las 9 en torno al disco óptico en los pacientes diabéticos en comparación con C. Los espesores de la coroides subfoveal (ECSFs) fueron similares en los controles y sujetos. En la CNI y la capa nuclear externa (CNE) disminuyeron en partes de las áreas pericentral y periférica en los pacientes con DM tipo 1.	Este estudio demostró que en los pacientes con T1DM de corta duración, las capas de la retina se ven afectadas y que el tejido neural comienza a perderse. A medida que la diabetes se desarrolla, la neurodegeneración puede causar permeabilidad vascular, lo que provoca el desarrollo de vasculopatías.
<b>Análisis basado en fractales de datos de tomografía de coherencia óptica para cuantificar el daño del tejido retiniano</b>	Somjai., 2014	La dimensión fractal fue mayor para todas las capas (excepto para ECG + CPI y CNI) en los ojos con RD leve (RDL) en comparación con los ojos sanos normales. En particular, al comparar los ojos RDL con el control de los ojos sanos, se encontró que la dimensión fractal de la ECG + CPI fue	Los resultados sugieren que el complejo ECG + CPI, capa plexiforme externa (CPE) y los segmentos externos de los fotorreceptores son más susceptibles al daño inicial al

significativamente mejor en el diagnóstico de RD temprano, en comparación con el patrón de medición de espesor.	comparar RDL con el control de los ojos sanos. El análisis fractal proporcionó una mejor sensibilidad, ofreciendo un posible predictor de diagnóstico para detectar la neurodegeneración temprana en la retina.
---	---

Tabla 3. Resultados más relevantes del estudio de los diferentes grupos de investigación.

## Factores de Riesgo de retinopatía diabética

Los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecer retinopatía diabética son:

### 1. Duración de la diabetes

Éste es el factor más importante. En la diabetes tipo 1 con menos de dos años de evolución la incidencia es de 2% mientras que la diabetes con quince o más años de evolución, alcanza el 98%. En la diabetes tipo 2 tratada con o sin insulina, la incidencia con 5 años de evolución es del 20% mientras que con 15 años de evolución alcanza el 80% (Moreno et al., 2013).

### 2. Control metabólico deficiente

Retrasar e incluso prevenir el desarrollo de la retinopatía diabética es posible mediante un buen

control glucémico en pacientes diabéticos. Los altos niveles de hemoglobina glicosilada se asocian con un mayor riesgo de desarrollar esta patología secundaria a la diabetes (Moreno et al., 2013).

### 3. El embarazo

Una progresión rápida de la retinopatía diabética se asocia con este factor (Moreno et al., 2013).

### 4. Pubertad

El riesgo de retinopatía diabética antes de la pubertad independientemente de la duración de la diabetes es muy bajo y después de los 13 años , probablemente por los cambios hormonales, aumenta la frecuencia y la gravedad (Moreno et al., 2013).

Las mujeres adolescentes con diabetes tipo 1 reportan tener mayor riesgo de complicaciones microvasculares tempranas que los hombres. La hipótesis es que existen diferencias en la geometría vascular retiniana entre sexos; a través de la pubertad se asocian con complicaciones microvasculares con una velocidad de crecimiento más rápida y un inicio de la retinopatía diabética

más temprano. (Nguyen et al., 2016).

## 5. Alta presión sanguínea.

Directamente relacionada con la retinopatía, aunque no está claro si la hipertensión afecta de manera secundaria ya que ésta puede deberse a la nefropatía y en este caso, ambas serían. El principal hallazgo del estudio del grupo de investigación de Araszkievicz es la medición del ER por OCT. Éste es similar en pacientes diabéticos de tipo 1 en comparación con los controles. Sin embargo, la retina se vuelve más delgada si hay retinopatía diabética (Araszkievicz et al., 2012; Lopes de Faria et al., 2016; Van Dijk et al., 2009). Otros grupos de investigación proponen una reducción modesta y selectiva de la CNI en personas con DM tipo 1 con noRD o leve, así como en el área pericentral de la mácula de pacientes con RD mínima (Picconi et al., 2017).

Las diferencias son significativas en las medidas de grosor de la retina o el complejo CPI-CG en los pacientes con DM tipo 1 respecto a C.

Estos resultados son similares a otros que han detectado ya sea espesamiento o adelgazamiento de las diferentes capas de la retina. La mayoría de estos informes concluyen que la retina se vuelve más delgada cuando RD está presente. En conjunto, todos los hallazgos antes mencionados llevan a la conclusión de que los espesores de la capa de células retinianas y ganglionares están correlacionados con la duración de DM. En los primeros años de diabetes, el grosor macular disminuye debido a la pérdida de tejido neural, pero a medida que avanza la diabetes, estos espesores aumentan gradualmente debido a la permeabilidad vascular en la retina (Chen et al., 2016).

Las diferencias sutiles en el grosor macular descrito en estos estudios pueden explicarse por el hecho de que el fenómeno progresivo de la neurodegeneración retiniana fue "fotografiado" en fases de tiempo ligeramente diferentes y con hallazgos significativamente diferentes. En particular, CNI incluye principalmente los núcleos de las células bipolares y de Müller. El aumento

observado en esta capa específica puede representar un signo clínico de activación de las células de Müller. (Picconi et al., 2017) No obstante, encontramos discrepancias en la literatura, algunos autores se decantan por el adelgazamiento de la CNI (Chen et al., 2016; Somfai, 2014) y otros por su engrosamiento (Picconi et al., 2017).

Además, observamos correlaciones negativas entre todos los parámetros OCT estudiados (ER, ECG, GFNR) y la duración de la enfermedad (Biallostowski et al., 2007). Por tanto, la medición de GFNR, ECG y ER podría servir como el signo temprano de neurodegeneración en la retina diabética.

A medida que la diabetes se desarrolla, la neurodegeneración puede causar permeabilidad vascular, lo que provoca el desarrollo de vasculopatías; por tanto, la pérdida de tejido neuroglial puede ocurrir en las primeras etapas de la retinopatía diabética y preceden a las vasculopatías (Araszkiewicz et al., 2012; Chen et al., 2016).

Estos equipos de investigación postulan que la degeneración de las neuronas y las células ganglionares es un proceso gradual, que se desarrolla con el tiempo.

Algunos estudios recientes han informado que las células Müller responden mucho antes a las altas condiciones de glucosa que la vasculatura retiniana. La glicolisis reactiva representa la respuesta de las células de Müller a la hiperglucemia, un proceso caracterizado por un mecanismo fisiopatológico específico: hipertrofia, proliferación celular y aumento de las proteínas de filamentos intermedios nestin, vimentina y proteína ácida fibrilar glial (PAFG) (Picconi et al., 2017).

Estos resultados apoyan el concepto de que las variaciones glucémicas tienen un efecto neurodegenerativo temprano en la retina, que se produce a pesar de que el componente vascular de RD es mínimo. Estos hallazgos podrían cambiar nuestro punto de vista sobre la RD, tradicionalmente considerada como una complicación microvascular de la diabetes, lo que sugieren las nuevas investigaciones es que RD

podría ser una neuropatía sensorial que afecta al tejido neuroretiniano. Sin embargo, todavía no se dispone de pruebas considerables de una posible relación entre la neuropatía de la retina y el daño periférico o del sistema nervioso central (Picconi et al., 2017). Existe un artículo que explica de reciente publicación que relaciona el primer indicio de daño neurovascular entre neuronas y capilares al cual no hemos podido acceder (Scarinci et al., 2017).

Los factores de riesgo para el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas fueron el grado de retinopatía diabética, la alta presión arterial sistólica y la edad del paciente, pero no los niveles de HbA1c (Araszkiwicz et al., 2012). No obstante, este equipo de investigación no encuentra ninguna correlación entre ER, GFNR, y ECG con el control glucémico de la diabetes, es posible que la HbA1c refleje solamente los valores medios de la glucemia de los últimos 3 meses sin mostrar las fluctuaciones de la glucemia, y no sea el determinante perfecto del buen control metabólico. No obstante si se encuentran

correlaciones significativas entre la duración de la diabetes y GFNR-N ( $r = -0,32$ ,  $P = 0,004$ ) y ER parafoveal ( $r = -0,47$ ,  $P < 0,001$ ). Los resultados sugieren la pérdida de tejido neural intrarretiniano en pacientes diabéticos tipo 1 con retinopatía. La neurodegeneración en la retinopatía diabética está fuertemente asociada con la duración de la enfermedad (Araszkievicz at al., 2012).

## 5.CONCLUSIONES

En la presente revisión, de carácter bibliográfico, se ha realizado una revisión sobre nuevos avances en la patogenia de la retinopatía diabética en diabéticos tipo I, obteniéndose las siguientes conclusiones, expuestas de manera esquemática:

1. El mecanismo de la diabetes de tipo 1 es posiblemente autoinmune, actuando frente a las células  $\beta$ , entre otros, los linfocitos T CD8+ citotóxicos y autoanticuerpos.

2. La retinopatía diabética a día de hoy sigue siendo la principal causa de ceguera en la población activa de los países desarrollados.
3. La diabetes tiene un efecto neurodegenerativo temprano en la retina, que se produce a pesar de que el componente vascular de retinopatía diabética sea mínimo. A medida que la neurodegeneración se desarrolla puede causar permeabilidad vascular, lo que provoca el desarrollo de las vasculopatías.
4. La apoptosis neuronal y la pérdida de los cuerpos de las células ganglionares y la reactividad gliales se consideran ahora como los principales desencadenantes en retinopatía diabética.
5. Existen diferencias significativas en las medidas de grosor de la retina y en la capa plexiforme interna de células ganglionares

en los pacientes con retinopatía diabética tipo 1 con respecto a los grupos controles. No obstante, las células de Müller responden mucho antes a las altas condiciones de glucosa, que la vasculatura retiniana.

6. En la práctica clínica el análisis fractal de la OCT es la técnica más sensible y objetiva, debido a que permite realizar mediciones cuantitativas y cualitativas del espesor de la retina y del volumen con la identificación de las capas de la retina del individuo, ofreciendo un posible predictor de diagnóstico para detectar la neurodegeneración temprana en la retina.
7. Un diagnóstico precoz es un factor importante para retrasar las complicaciones que pueden llevar a la pérdida de visión.
8. Los factores de riesgo para el

adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas fueron el grado de retinopatía diabética, la alta presión arterial sistólica y la edad del paciente (duración de la DM), pero no los niveles de HbA1c3. Siendo la duración de la enfermedad el factor más fuertemente asociado a la neurodegeneración.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Araszkiwicz A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Meller M, Bernardczyk-Meller J, Piłaciński S, Rogowicz-Frontczak A, et al. Neurodegeneration of the retina in type 1 diabetic patients. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(10):464-70.
- Biallosterski C, Velthoven M, Michels R, Schlingemann RO, DeVries J, Verbraak F. Decreased optical coherence tomography-measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy. *Br J*

Ophthalmol. 2007; 91(9): 1135-8.

- García-Feijóo J. Pablo-Julvez LE. Manual de oftalmología. 1ºed. Barcelona: Elsevier España S.L; 2012.
- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 103(2): 137-49.
- Hanas R. Diabetes tipo 1 en niños, adolescentes y adultos jóvenes. 2º ed. Madrid. INPENSAL Marketing Projects, S.L. 2004.
- Kowlouru RA. Kowlouru A. Mishra M. Kumar B. Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Progress in Retinal and Eye Research. 2015; 48(10): 40-61
- Kowluru RA. Shan Y. Role of oxidative stress in epigenetic modification of MMP-9 promoter in the development of diabetic retinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2017; 255(5): 955-962

- Laso Guzmán FJ. Patología general, introducción a la medicina clínica. 1ºed. Barcelona. MASSON. 2005.
- Lopes de Faria JM, Duarte DA, Montemurro C, Papadimitriou A, Roberto S, Lopes de Faria JB. Defective Autophagy in Diabetic Retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016; 57(10):4356-66. Moreno A. Lozano M. Salinas P. Diabetic retinopathy. Nutr Hosp 2013; 28(10): 53-56.
- Nguyen HT. Duinkerken VA. Vebraak FD. Polalk BC. Ringens PJ. Diamant M. Moll AC. Retinal blood flow is increased in type 1 diabetes mellitus patients with advanced stages of retinopathy. BMC Endocr Disord. 2016; 16(1):25.
- Picconi F, Parravano M, Ylli D, Pasqualetti P, Coluzzi S, Giordani I, et al. Retinal neurodegeneration in patients with type 1 diabetes mellitus: the role of glycemic variability. Acta Diabetol. 2017; 54(5):489-

- Scarinci F, Picconi E, Virgili G, Giorno P, Di Renzo A, Varano M et al. Single Retinal Layer Evaluation in Patients with Type 1 Diabetes with No or Early Signs of Diabetic Retinopathy: The First Hint of Neurovascular Crosstalk Damage between Neurons and Capillaries. *Ophthalmologica*. 2017;237(4):223- 231.
- Silbernagl S, Lang F. *Fisiopatología Texto y atlas*. 3° ed. Madrid. Panamericana. 2010.
- Soriano P, De pablos PL. Tratamiento con insulina: alternativas terapéuticas y su optimización. *Endocrinol Nutr*. 2007;54(3):2-7
- Soriguer F. Goday A. Bosch-Comas A. Bordiú E. Calle-Pascual A. Carmena R. Casamitjana R. et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55(1) :88–93
- Priščáková P, Minárik G, Repiská V. Candidate gene studies of diabetic

retinopathy in human. *Mol Biol Rep.* 2016; 43(12): 1327–1345.

- Van Dijk HW, Kok PH, Garvin M, Sonka M, De Vries JH, Robert JM, et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(7): 3404- 3409.
- Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, 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(9) : 1677-1682
- Ulrich Welsh. *Sobotta Welsch.* 6° ed. Madrid. Panamericana S.A. 2008.

