

## Neurodegeneración retiniana diabética, ¿debemos actualizar el concepto retinopatía?

Carolina Martínez Barrios, Ian RobertsMartínez-Aguirre, Yrbani Lantigua Dorville, Oftalmología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos

**PALABRAS CLAVE:** Retinopatía diabética, Neurodegeneración, Diabetes

**KEYWORDS:** *Diabetic retinopathy, Neurodegeneration, Diabetes*

**Especialidades:** Calidad y política sanitaria, Endocrinología, Medicina General, Medicina Preventiva, Oftalmología

*Enlace revista original:* <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/2739235>

### ABSTRACT

Se realizó un estudio prospectivo para identificar los cambios en el grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) en pacientes diabéticos tipo 2 con o sin retinopatía diabética (RD).

Se estudiaron 164 pacientes, 63 sanos y 101 diabéticos (49 sin retinopatía [no-RD] y 52 con retinopatía diabética no proliferativa [RDNP]). Se realizó un seguimiento de 3 años y mediciones anuales de grosor de CFNR peripapilares (pCFNR). El grosor base de la pCFNR fue 96,2  $\mu\text{m}$  en el grupo control, 93,5  $\mu\text{m}$  en el no-RD y 90,4 en el grupo con RDNP. A los 3 años se calculó una tasa de disminución de -0,92  $\mu\text{m}/\text{año}$  en el grupo no-RD y -1,16  $\mu\text{m}/\text{año}$  en el grupo RDNP lo que fue 2,9 veces y 3,3 veces mayor que en el grupo control (-0.35  $\mu\text{m}/\text{año}$ ).

En conclusión, se ha observado una reducción progresiva en el grosor de pCFNR en pacientes diabéticos y controles sanos; sin embargo, la diabetes está asociada a una mayor pérdida a pesar de la presencia o no de RD. Estos hallazgos sugieren la importancia de medir del grosor de pCFNR en el seguimiento de todos los pacientes con diabetes.

A prospective study was conducted to identify changes in the thickness of the retinal nerve fiber layer (CFNR) in type 2 diabetic patients with or without diabetic retinopathy (RD).

164 patients were studied, 63 healthy and 101 diabetics (49 without retinopathy [non-RD] and 52 with non-proliferative diabetic retinopathy [RDNP]). A 3-year follow-up and annual thickness measurements of peripapillary CFNR (pCFNR) were performed. The base thickness of the pCFNR was 96.2  $\mu\text{m}$  in the control group, 93.5  $\mu\text{m}$  in the non-RD and 90.4 in the RDNP group, at 3 years a decrease rate of -0.92  $\mu\text{m} / \text{year}$  in the non-group was calculated. RD and -1.16  $\mu\text{m} / \text{year}$  in the RDNP group which was 2.9 times and 3.3 times higher than in the control group (-0.35  $\mu\text{m} / \text{year}$ ).

In conclusion, a progressive reduction in the thickness of pCFNR has been observed in diabetic patients and healthy controls. However, diabetes is associated with a greater loss despite the

presence or absence of RD. These findings suggest the importance of measuring pCFNR thickness in the follow-up of all patients with diabetes.

## ARTÍCULO

La RD es una complicación grave de la diabetes. En su progresión están involucrados diferentes mecanismos bioquímicos asociados con la hiperglicemia y el daño hipóxico<sup>1</sup>.

En los últimos años, los estudios han enfocado su interés en la evaluación del daño neuronal asociado a la diabetes, detectable incluso en ausencia de cambios en el fondo de ojo. Éste fenómeno se conoce con el nombre de neurodegeneración retiniana diabética (NRD), y es producido por la apoptosis y activación de células gliales que afectan la capa de células ganglionares de la retina produciendo un adelgazamiento de la capa plexiforme interna y una disminución de la CFNR<sup>2</sup>.

La NRD se manifiesta funcionalmente con anomalías en la electroretinografía, alteración de sensibilidad al contraste, pérdida adaptación a la oscuridad, alteración de visión en colores y hallazgos anormales en las microperimetrías<sup>3</sup>. El grosor de la CFNR peripapilares (pCFRN) puede ser medido mediante el uso de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT).

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, en que se comparó el cambio en el grosor de pCFRN mediante SD-OCT en pacientes sanos y diabéticos. Se seleccionaron 164 pacientes, 63 controles y 101 diabéticos (subdivididos en dos grupos 49 no-RD y 52 RDNP). Se les realizó SD-OCT cada 12 meses por un periodo de seguimiento de 3 años.

Los resultados obtenidos con las mediciones mediante SD-OCT se muestran en la siguiente tabla. El valor p fue medido mediante ANOVA de medidas repetidas.

Medición pCFNR (SD-OCT)	Control ( $\mu\text{m}$ )	No-RD ( $\mu\text{m}$ )	RDNP ( $\mu\text{m}$ )
Inicial	96,2	93,5	90,4
1 año	95,4	92,6	88,6
2 años	95,4	91,2	87,6
3 años	95,0	90,3	86,6
Valor p	0,04	<0,001	<0,001

La tasa de reducción del grosor de pCFNR en el grupo control fue de  $-0,35 \mu\text{m}/\text{año}$ ;  $-0,92 \mu\text{m}/\text{año}$  en grupo no-RD y  $-1,16 \mu\text{m}/\text{año}$  en grupo RDNP. Al comparar las tasas de los 3 grupos, éstas fueron mayores 2,9 veces en el grupo no-RD (IC 95% 1,1-14,8 p 0,03) y 3.3 veces en el grupo RDNP (IC 95% 1,4 -18,0 p 0,01) que en el grupo control excepto en el segmento temporal. No hubo diferencias significativas entre los grupos no-RD y RDNP.

Estos resultados nos llevan a concluir que la diabetes está asociada con una acelerada pérdida de pCFNR, independiente de la progresión o no de la RD. La NRD puede preceder las anomalías microvasculares, por lo que debe ser un factor a considerar en el control de los pacientes con diabetes.

## COMENTARIO

La retinopatía diabética es una complicación común de la diabetes, los tratamientos actuales apuntan al manejo de las etapas tardías de retinopatía, cuando la visión ya ha sido significativamente afectada. Para la formulación de estrategias terapéuticas en etapas tempranas es necesario un buen entendimiento de la patogénesis de la retinopatía<sup>4</sup>.

En las etapas tempranas de la RD existe una disrupción de la barrera hemaroretiniana interna. Los principales factores involucrados son: una disfunción de la membrana basal, pérdida de pericitos, daño endotelial y activación glial, consecuentemente fallo en la unidad neurovascular (UNV). Este daño que ocurre en la UNV lleva a una disfunción y adelgazamiento de las capas internas de la retina es lo que se conoce como neurodegeneración retiniana diabética.

Con la aparición de nuevas técnicas diagnósticas como la electrorretinografía, campimetrías y el uso de SD-OCT, es posible detectar cambios en las capas internas de la retina incluso antes de poder ver alteraciones en el examen del fondo de ojo. Este estudio ha demostrado que los pacientes diabéticos presentan una tasa de adelgazamiento de la pCFNR 3 veces mayor que los controles sanos, similar a la tasa de adelgazamiento vista en pacientes con glaucoma.

Una de las fortalezas del estudio es el diseño prospectivo y la comparación con controles sanos. Sin embargo, una limitación es que no se analizaron los niveles de glucosa en sangre ni los niveles de hemoglobina glicosilada como modo de valorar si el control de la enfermedad influye en el adelgazamiento de la pCFNR.

Este estudio fortalece el concepto de que la NRD se manifiesta antes de encontrar alteraciones compatibles con RD en el fondo de ojo. Es importante considerar en un futuro si la identificación de estos pacientes puede permitir el uso de agentes neuroprotectores para prevenir la pérdida visual<sup>5</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic Retinopathy. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2012 Mar 29; 366 (13):1227–39
2. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PHB, Jeong W, Demirkaya N, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 2016 Apr 25;113(19):E2655–E2664
3. Bearse MA, Adams AJ, Han Y, Schneck ME, Ng J, Bronson-Castain K, et al. A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*. Elsevier BV; 2006 Sep;25(5):425–48

4. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. Springer Science and Business Media LLC; 2018 Jul 20;61(9):1902–12
5. Sohn EH, Han IC, Abramoff MD. Diabetic Retinal Neurodegeneration—Should We Redefine Retinopathy From Diabetes? *JAMA Ophthalmology*. American Medical Association (AMA); 2019 Jul 25