

Generalidades del tratamiento del edema macular diabético y la indicación de las estatinas

Generalities of the Treatment of Diabetic Macular Edema and the Use of Statins

José Hernández Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5811-5896>

Laura Rosa Redondo Piño¹ <http://orcid.org/0000-0003-1240-6406>

¹Instituto de Endocrinología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: pepehdez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Cualquiera de las formas de retinopatía diabética se puede acompañar de la presencia de edema macular diabético. El uso de las estatinas en personas con diabetes mellitus y edema macular diabético se ha sugerido como una medida terapéutica.

Objetivo: Describir de manera general el tratamiento del edema macular diabético y en particular algunos resultados obtenidos con el uso de las estatinas.

Métodos: Se realizó una búsqueda de literatura relevante sobre el tema en el primer semestre de 2019. Fueron evaluados artículos de revisión y de investigación provenientes de diferentes bases de datos: PubMed, Cochrane, SciELO y páginas web que, en general, tenían menos de 10 años de publicados, en idioma español, portugués o inglés. Se utilizó como buscador de información científica a Pubmed, Google y Google Académico. Se emplearon como palabras clave: diabetes mellitus, tratamiento, estatinas y edema macular diabético. Fueron excluidos los artículos que no cumplían con los objetivos del presente trabajo. Fueron estudiados 87 artículos, de los cuales 57 fueron referenciados.

Conclusiones: Un estricto control glucémico y combatir los factores de riesgo modificables, en los pacientes con diabetes mellitus, representa la medida más importante para evitar y disminuir la aparición y progresión del edema macular diabético. Cuando se encuentra establecido, se debe

hacer uso del tratamiento apropiado o específico. El uso de las estatinas pudiera ser un complemento importante en la prevención y tratamiento del edema macular diabético.

Palabras clave: diabetes mellitus; tratamiento; estatinas; edema macular diabético.

ABSTRACT

Introduction: Any form of diabetic retinopathy can be accompanied by the presence of diabetic macular edema. The use of statins in patients with diabetes mellitus and diabetic macular edema has been suggested as a therapeutic measure.

Objectives: To describe, in a general way, the treatment of diabetic macular edema and, particularly, some outcomes obtained with the use of statins.

Methods: A relevant literature search on the subject was carried out in the first half of 2019. Review and research articles published in the last ten years were assessed, taken from different databases, such as *PubMed*, *Cochrane*, *SciELO*, as well as from web pages, written in Spanish, Portuguese or English. *Pubmed*, *Google* and *Google Scholar* were used as engines for searching scientific information. The following keywords were used: diabetes mellitus, *tratamiento* [treatment], *estatinas* [statins], and *edema macular diabético* [diabetic macular edema]. Articles that did not meet the objectives of the present work were excluded, which allowed the study of 87 articles, of which 57 were referenced.

Conclusions: Strict glycemic control and confronting modifiable risk factors in patients with diabetes mellitus represents the most important measure to avoid and reduce the appearance and progression of diabetic macular edema. When established, appropriate or specific treatment should be used. The use of statins could be an important complement for the prevention and treatment of diabetic macular edema.

Keywords: diabetes mellitus; treatment; statins; diabetic macular edema.

Recibido: 20/01/2020

Aceptado: 05/05/2020

Introducción

Las enfermedades no transmisibles (ENT) representan uno de los mayores desafíos que enfrentan muchos países para lograr su desarrollo económico en el siglo XXI. Constituyen un problema mundial, pues constituyen una significativa carga para la salud pública, sobre todo en los países en vías de desarrollo, debido al devastador impacto social y económico que representan.⁽¹⁾ Una de las ENT más significativa es la diabetes mellitus (DM), la cual presenta una elevada prevalencia y un comportamiento creciente. Muestra de ello es que en el 2017 se reportó la existencia de 463 millones de personas adultas con DM en el mundo,⁽²⁾ cifra que se espera podría aumentar hasta alcanzar los 642 millones en el año 2040.^(3,4,5)

Asimismo, el 80 % de las personas con DM viven en países considerados pobres,⁽⁶⁾ lo cual hace pensar en el importante papel que juega la economía de un país, en su disponibilidad de recursos y en la toma de medidas preventivas por parte de su sistema de salud, para frenar el desarrollo de esta y otras ENT. En Cuba existe una prevalencia de DM de 62,2 por cada 1000 habitantes, la cual es más frecuente en el sexo femenino y en el grupo etario de más de 60 años de edad. La provincia más afectada en cuanto a prevalencia es Matanzas, seguida de La Habana y Sancti Spíritus (84,3; 80,7; 78,9 por cada 1000 habitantes, respectivamente).⁽⁷⁾

La DM aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce.⁽⁸⁾ El efecto de la DM no controlada es la hiperglucemia, que, con el tiempo, daña a gran parte de los órganos y sistemas del cuerpo, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos, por lo que aumenta la morbilidad y mortalidad de aquellos que la padecen. Se estima que fue la causa directa de la muerte de 1,6 millones de personas en 2015,⁽⁹⁾ lo que se debe a la severidad y diversidad de sus complicaciones agudas y crónicas.^(10,11)

La afectación de los grandes vasos o macroangiopatía por la DM da lugar a una mayor frecuencia de accidentes vasculares cerebrales e infartos agudos de miocardio y la lesión de los pequeños vasos o microangiopatía, trae como consecuencia la aparición de nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética, que impactan en la calidad de vida del paciente.^(10,11) De ahí, la importancia de su adecuado tratamiento.^(11,12,13)

Las complicaciones oftalmológicas de la DM son de alta prevalencia y severidad y todas las estructuras del ojo pueden ser afectadas por esta dolencia. La retinopatía diabética (RD) es una complicación frecuente y precoz que aparece como consecuencia de la hiperglucemia prolongada donde existen alteraciones celulares, capilares y neurosensoriales de la retina. Su desarrollo se

asocia a la duración de la enfermedad⁽¹¹⁾ y en los países desarrollados es considerada como la primera causa de ceguera en personas en edad laboral.⁽¹⁴⁾

Por la repercusión en la calidad de vida del paciente y la familia, la RD debe ser tratada por un equipo multidisciplinario que tenga conocimiento de las diferentes etapas de la DM como enfermedad y de su manejo, por lo que se debe respetar los patrones básicos internacionalmente establecidos en su tratamiento. Para ello, Cuba cuenta con un Programa Nacional de Atención Integral al Diabético, encaminado a mejorar la calidad de la atención a las personas con DM y sus complicaciones.⁽¹⁵⁾

Las lesiones de la RD se clasifican en dos grandes categorías: no proliferativa y proliferativa. En la forma de RD no proliferativa (RDNP) predominan los signos ligados a las alteraciones de la permeabilidad capilar; mientras que en la forma proliferativa (RDP) los relacionados con la hipoxia retinal secundaria a la oclusión capilar. Cualesquiera de las formas de RD se puede acompañar de la presencia de edema macular diabético (EMD), fundamentalmente en estadios avanzados de esta complicación,^(11,16) donde la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) juega un rol muy importante en la fisiopatología de ambas complicaciones, junto con la hipoxia retiniana y el daño vascular progresivo.⁽¹⁷⁾

Aunque el elemento más importante en el manejo del EMD es la prevención, y además existir acciones bien definidas para su tratamiento, cuando esta complicación ya está establecida no siempre los resultados son favorables. Esto estimula a la continua búsqueda de soluciones terapéuticas en pos de ayudar a nuestros pacientes. Una de ellas ha sido el uso de un grupo de medicamentos conocidos como estatinas.⁽¹⁸⁾

Por la importancia y repercusión del EMD en la visión y por consiguiente en la calidad de vida de las personas afectadas, se decidió hacer esta revisión cuyo objetivo fue describir de manera general el tratamiento del edema macular diabético y, en particular, algunos resultados obtenidos con el uso de las estatinas.

Métodos

Se utilizaron como buscadores de información científica a Pubmed, Google y Google Académico. La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos como palabras clave: diabetes mellitus, tratamiento, estatinas, sinvastatina, atorvastatina y edema macular diabético. Como criterios de

elegibilidad, se evaluaron artículos de revisión, de investigación y páginas web que, en general, tenían menos de 10 años de publicados, en idioma español, portugués o inglés, y que hicieran referencia específicamente al tema de estudio a través del título. Una vez identificados los artículos de interés, se consideraron como criterios de elección para la presente revisión: 1) que examinaran la problemática del uso de las estatinas en el EMD, como parte de su tratamiento; 2) que abordaran la temática a través de cualquier metodología de investigación (cuantitativa, cualitativa, investigación operativa, otras). Fueron excluidos los artículos que no cumplieron con estas condiciones. Esto permitió el estudio de 87 artículos, de los cuales 57 fueron referenciados en el presente artículo.

Algunas características del edema macular diabético

La pérdida de visión del paciente con DM se debe a diferentes causas. Por regla general esta se relaciona con la ubicación y extensión de las lesiones en la retina u otras estructuras oculares. A continuación, algunos ejemplos a cerca de este razonamiento:⁽¹⁹⁾

- Cuando está presente el edema macular clínicamente significativo (EMCS), las lesiones comprometen la fovea provocando pérdida de la visión central.
- En la RDP se produce la formación de nuevos vasos y la contracción que acompaña a la membrana fibrovascular provoca la tracción de la retina como consecuencia de la fibrosis y puede ocasionar un desprendimiento de la retina con pérdida irreversible de la visión.
- En la hemorragia retiniana o vítrea también se pueden producir daños celulares y neurosensoriales que afecten la visión del paciente.

El EMD es la causa más frecuente de deterioro visual en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa. El engrosamiento de la retina y la separación de los fotorreceptores, ambos inducidos por la fuga de componentes intravasculares, como consecuencia de una permeabilidad vascular anormal –aumentada–, reduce el poder de resolución del ojo y la capacidad visual, causando en el paciente baja visión y/o ceguera. Recientes estudios clínicos y en animales indican que el EMD es una enfermedad inflamatoria donde múltiples citoquinas y quimioquinas están involucradas en su patogénesis, con la participación celular múltiple que afecta a la unidad neurovascular.⁽²⁰⁾

El EMD (Fig. 1) puede ser definido como un engrosamiento de la retina en el área macular provocado por la extravasación de líquido al espacio extravascular y/o exudados duros, formados por material lipídico y proteínáceo en espacio subretiniano y depositado en las capas externas de la retina. Estos están localizados dentro de un radio de dos diámetros papilares del centro de la mácula (3000 u).^(21,22)

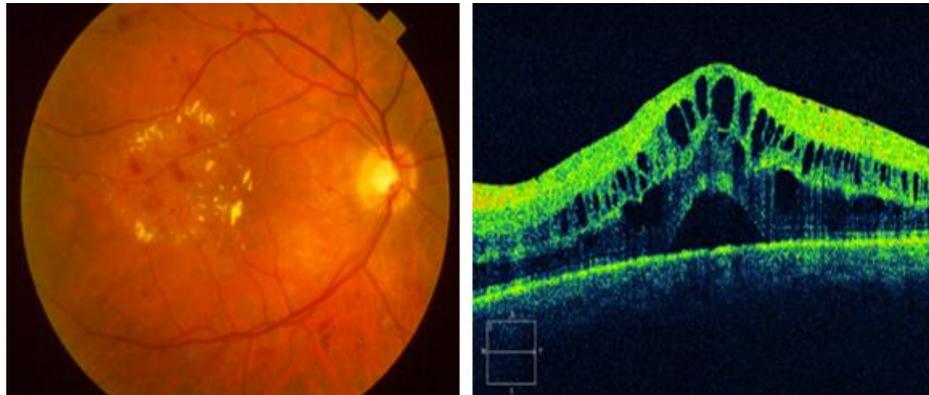


Fig. 1 - Edema macular diabético.

Fuente: Duran.⁽²²⁾

En la fisiopatología del EMD ocurren las siguientes alteraciones: daño en la barrera hematorretiniana, aumento de la permeabilidad capilar y alteraciones a nivel celular, todo lo cual provoca hipoxia y aparición de vasos anómalos que espontáneamente pueden sangrar,⁽²³⁾ producto de las alteraciones en la permeabilidad capilar; también pueden aparecer exudados. La presencia de estas lesiones afectan irreversiblemente la visión cuando están presentes en la fovea, zona que rige la visión central de las personas.^(21,22,23,24)

Epidemiología

En el caso del EMD, su prevalencia está relacionada directamente con la duración de la enfermedad y se manifiesta más tempranamente tras el diagnóstico de una DM tipo 2 que en una DM tipo 1. Aunque, los casos de RD y EMD se presentan en una proporción mayor –a mediano y largo plazo– en personas con DM tipo 1.^(24,25)

En pacientes con DM tipo 1 y EMD, *Klein* y otros⁽²⁶⁾ hallaron, una incidencia acumulada a los 25 años de seguimiento de un 29 %. *Romero* y otros,⁽²⁷⁾ encontraron a los 10 años una incidencia

acumulada de un 11,07 % en personas con DM tipo 1. Otra publicación⁽¹⁰⁾ reportó que la prevalencia de EMD en pacientes con DM tipo 2, oscila entre el 1,4 % (datos encontrados en Gales) y el 10,4% (resultado de un estudio realizado en Los Ángeles), con una mayoría de estudios que citan una prevalencia media de un 6 %. La incidencia en los pacientes con DM tipo 2 osciló entre 2 % y un 3 % anual.

En un estudio realizado en 8 países (Alemania, Arabia Saudita, Japón, Rumania, México, Argentina, Uganda y Bangladesh) que abarcó a un total de 4340 adultos con DM, se detectó la existencia de la RD sin EMD en el 19,5 % de los adultos y un 7,6 % adicional presentó un EMD.⁽²⁵⁾ Por otro lado, en una investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se indica que el EMD está presente en el 3-10 % de los pacientes con DM.⁽²⁸⁾

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con EMD comienza con un registro de comorbilidades sistémicas y obliga a un examen ocular completo (toma de la visión, de la presión ocular, refracción, examen de fondo de ojo bajo dilatación pupilar), la biomicroscopia posterior, con la utilización de lentes en lámpara de hendidura, la angiografía con fluoresceína y la tomografía de coherencia óptica (OCT).⁽²⁹⁾ En particular, la OCT tiene un importante papel en la identificación de los engrosamientos subclínicos y el monitoreo cuantitativo y cualitativo del EMD en la consulta de oftalmología.⁽²⁴⁾

En el tratamiento del EMD es útil la adopción de medidas encaminadas a evitar su aparición y de hecho, la prevención constituye la mejor opción. Un estricto control glucémico en el paciente con DM representa la medida más importante para evitar y disminuir la tasa de progresión a retinopatía severa y al EMD. Para hacer esto posible, también es necesario combatir los factores de riesgo modificables, como la obesidad, el sedentarismo, las dislipidemias (DLP), la hipertensión arterial, el tabaquismo y la nutrición inapropiada; en aras de fomentar un estilo de vida saludable.^(11,12,13,29,30,31)

El manejo adecuado de los factores de riesgo modificables podría reducir el número de personas que desarrollan RD y EMD, capaz de ocasionar la pérdida de la visión. Cuando el EMD se encuentra establecido, se debe hacer uso del tratamiento apropiado o específico para reducirlo y

evitar una evolución desfavorable. Para lograr este objetivo se orientan varias medidas (Fig. 2).^(11,12,13,18,29,30,31)

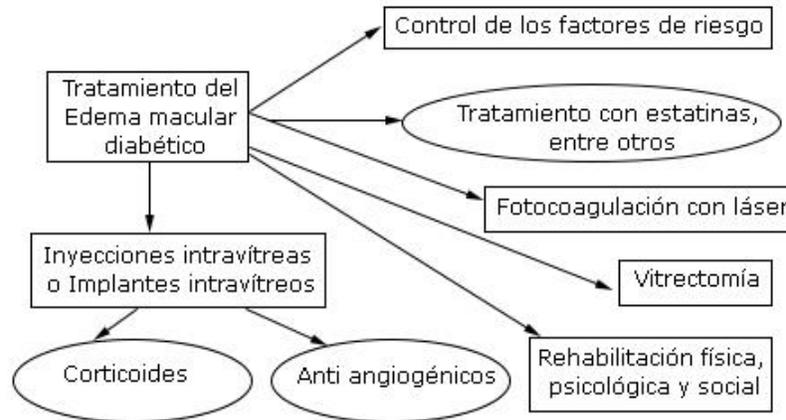


Fig. 2 - Medidas para el adecuado tratamiento del edema macular diabético establecido.

La aplicación del tratamiento láser de retina realizado correctamente es seguro y eficaz –siempre que el paciente mantenga un buen control de la glucemia–. Se aplica esta terapia cuando el grosor macular por OCT es menor de 400 micras.⁽²⁸⁾ La fotocoagulación con láser reduce las posibilidades de pérdida visual y aumenta las de resolución parcial a completa de EMD, según el grado de afectación macular.⁽³²⁾

La fotocoagulación temprana persigue el objetivo de frenar la pérdida visual en pacientes con EMCS, reducir el escotoma, las áreas de atrofia, la formación de membrana epiretinal, la posibilidad de daño de la membrana de Bruch y mejorar la eficacia de la barrera hematorretiniana. Estudios prospectivos randomizados han demostrado su eficacia a largo plazo en el tratamiento del EMD, lo que indica que la fotocoagulación focal con láser era capaz de reducir en el 50 % de los pacientes el riesgo de pérdida visual moderada o severa.⁽³³⁾

La fotocoagulación por debajo del umbral, en particular la técnica de micro pulso, puede ser tan efectiva como la fotocoagulación estándar, y están en curso ensayos aleatorios controlados para evaluar si esta técnica mínimamente invasiva de fotoestimulación es preferible para tratar los casos de EMD leve o moderado.⁽³⁰⁾ Esta técnica ofrece una terapia que no causa ningún daño y permite tratar más tempranamente el EMD, además de modular la expresión de factores biológicos intracelulares de acción protectora y, al mismo tiempo, de tener actividad antiangiogénica y de

reparación celular, por lo que puede mejorar la función visual. Asimismo, es un tratamiento que puede ser repetido sin el temor de los efectos secundarios de la fotocoagulación.^(33,34)

Las inyecciones intravítreas de fármacos del tipo de los corticoides (triamcinolona, dexametasona, u otros) se emplean en el edema macular difuso y cuando el grosor macular medido por OCT es de 400 micras o más. Al influir en múltiples vías de transducción de señales, estos medicamentos ejercen sus efectos antiinflamatorios, incluido el factor de decrecimiento vascular endotelial (VEGF).^(28,31,32,35,36,37)

La inyección intravítrea de antiangiogénicos (o anti-VEGF) es el tratamiento estándar para el EMD que involucra el centro de la mácula (EMD clínicamente significativo) y también puede ser usado en el edema macular difuso.^(29,31) Esta terapia puede reducir el edema, mejorar la visión y prevenir una mayor pérdida visual.⁽³⁸⁾ Dentro de los anti-VEGF, el Pegaptanib sódico (Macugen®; Pfizer) se indicó con anterioridad; sin embargo, en este momento el ranibizumab (Lucentis®; Novartis), el aflibercept (EyeLea®; Bayer) y el bevacizumab (Avastin®; Roche) son los más utilizados debido a sus buenos resultados.^(27,30,31,34,35,36) Con ellos, de tres a cuatro personas de cada 10, pueden experimentar una mejora de tres o más líneas de agudeza visual al año.⁽³⁸⁾

Existe una certeza moderada acerca de que, al año de tratamiento, en personas con EMD, el uso del aflibercept confiere cierta ventaja sobre el ranibizumab y el bevacizumab, en términos visuales y anatómicos. Los efectos relativos entre los fármacos anti-VEGF a los dos años son menos conocidos, ya que la mayoría de los estudios realizados han sido a corto plazo.⁽³⁷⁾ Sin embargo en un metaanálisis realizado por *Virgili* y otros,⁽³⁸⁾ no se encontraron señales de diferencias en la seguridad general entre los medicamentos antiangiogénicos que están actualmente disponibles para tratar la EMD.

Potencialmente, los ojos con EMD que involucran el centro de la mácula se pueden beneficiar con la terapia de implantes intravítreos con anti-VEGF o con corticoides (dexametasona o acetónido de fluocinolona). En el caso de los ojos con EMD que no comprometen el centro de la mácula, se pueden beneficiar con el láser de retina e, igualmente, se recomienda la aplicación intravítrea de corticoides o medicamentos antiangiogénicos en aquellos pacientes con EMD del tipo difuso o quístico.^(28,29,31,36,39)

Uno de los procedimientos quirúrgicos indicados para el EMD es la vitrectomía. Este procedimiento también se emplea en el tratamiento de:⁽⁴⁰⁾

- Edema macular traccional (sobre la zona macular) o importantes alteraciones de la interface vítreo-retiniana
- RDP severas
- Hemorragias densas del vítreo
- RD traccional que involucran la mácula
- Desprendimiento de retina mixtos
- Fibrosis premacular
- Hemorragia premacular densa
- Proliferación fibrovascular hialoidea anterior
- Neovascularización del iris

A pesar de no haber sido mencionado en la figura 2, es necesario hacer mención a un fármaco que hace poco tiempo se viene evaluando su utilidad en el tratamiento –coadyuvante– del EMD: Darapladib, un inhibidor selectivo de la fosfolipasa A₂ asociada a las lipoproteínas; es un fármaco de administración oral, el cual se utiliza fundamentalmente para la prevención de los eventos isquémicos de personas con este tipo de cardiopatía.⁽⁴¹⁾

Se ha observado que el uso del Darapladib, tiene efectos benéficos en la reducción del EMD y en la mejoría de la visión en los pacientes con dicha condición. Su administración durante 3 meses en dosis de 160 mg/día, según resultados de *Staurenghi* y otros,⁽⁴¹⁾ demostró mejoras modestas en la visión y en el edema macular, que justificarían una investigación adicional de esta nueva opción. Es conocido que la actividad elevada de la fosfolipasa A₂, asociada a las lipoproteínas, promueve el desarrollo de placas ateroscleróticas vulnerables, y los niveles plasmáticos elevados de esta enzima se asocian con un mayor riesgo de eventos coronarios.⁽⁴²⁾

De manera complementaria, se requiere de una inversión estratégica para mejorar la educación del paciente y la capacitación profesional sobre la importancia de los exámenes oculares regulares. Así también, garantizar la puesta en marcha de programas de detección accesibles y tratamientos proactivos.⁽²⁵⁾ Conjuntamente, se debe actuar sobre las discapacidades mediante la rehabilitación física, psicológica y social, a fin de impedir la mortalidad temprana de estos pacientes.^(28,31)

Uso de estatinas como parte del tratamiento de varias enfermedades

Las estatinas son drogas usadas para bajar el colesterol (Col) las cuales funcionan a través de la inhibición de la enzima hidroxil-3-metil-glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa, por sus siglas en inglés), la que actúa en la vía de la síntesis del colesterol. Asimismo, estos fármacos disminuyen de manera particular la concentración plasmática de Col unida a lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein* o LDL- Col, por sus siglas en inglés). Además, participa en la síntesis de otras importantes moléculas, como las proteínas farnesiladas y geranilgeraniladas.⁽¹⁸⁾

Las estatinas inhiben la vía del mevalonator sus, lo que promueve una producción reducida de isoprenoides, incluido el pirofosfato de farnesilo y el pirofosfato de geranilgeranilo, entre otros. La adición de farnesilo y geranilgeranilo a los residuos de cisteína de las proteínas, modula una gran cantidad de mecanismos patogénicos involucrados en la RD, que incluyen inflamación, estrés oxidativo, angiogénesis y disfunción endotelial, presentes también en el EMD.⁽¹⁸⁾

El uso de las estatinas ha demostrado efectos benéficos en el tratamiento de varias enfermedades – no solo en las DLP– gracias a sus acciones a nivel de diversos tejidos y órganos (Fig. 3).^(18,43)

Mecanismo de acción de las estatinas	Empleo de las estatinas
Inhibición de la enzima hidroxil-3-metil-glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa).	Prevención cardiovascular primaria y secundaria
Síntesis de moléculas como proteínas farnesiladas y proteínas geranilgeraniladas, entre otras.	Fibrosis pulmonar
	Fibrosis hepática
	Trombo embolismo sistémico
	Nefropatía por medio de contraste
	Fibrosis peritoneal en pacientes con diálisis peritoneal
	Cáncer
	Trasplante renal
	Enfermedad vascular cerebral
	Demencia
	Edema macular diabético
Efectos de las estatinas	
Pleitrópico, Antioxidante, Antiinflamatorio, Antitrombótico, entre otros	

Fig. 3 - Efectos benéficos de las estatinas.

Simultáneamente, este grupo de medicamentos pueden modular las respuestas inmunitarias mediante varios mecanismos, aparte de reducir el Col en la sangre. Esto posiblemente se debe a su acción sobre los mediadores celulares de la inflamación y la inmunidad, que pueden ser

parcialmente responsables de su eficacia en la prevención de ciertas enfermedades y sobre la expresión génica y la función de las células de los sistemas inmunitarios innatos y adaptativos, incluidas las células endoteliales, los macrófagos, las células dendríticas y las células T.^(44,45)

El uso de las estatinas se ha asociado a riesgos específicos, entre los que se describen el aumento de las transaminasas, de la glucemia, de la toxicidad muscular (miopatía necrosante, rabdomiólisis) y de neumopatía intersticial.⁽⁴⁴⁾ Por tanto, se han encontrado efectos adversos, principalmente relacionados con hepatopatía y miopatía (rabdomiólisis).⁽⁴³⁾ Además, parece aumentar moderadamente el riesgo de DM tipo 2 de nueva aparición en individuos con un riesgo elevado preexistente de este padecimiento, al aumentar con su uso la resistencia a la acción de la insulina y disminuir la secreción de insulina.^(46,47)

Asimismo, se ha constatado efectos adversos como: erupción cutánea, prurito, dolor faringolaríngeo y rinofaringitis. Además de epistaxis, insomnio, cefalea, dispepsia, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor de las extremidades (dolor articular [con o sin tumefacción articular] y muscular [con o sin espasmo]), hipoestesia y parestesia (neuropatía periférica), vértigo, astenia y dolor torácico, entre otros.⁽⁴⁶⁾

Algunos estudios que apoyan el uso de las estatinas en el Edema macular diabético

Hace algunos años, se conoce que la hiperglucemia mantenida y la hipertensión arterial, son factores de riesgo reconocidos para la aparición de RD y parece ser que la hiperlipidemia, ostenta la misma condición. Existe cierta evidencia anecdótica del efecto de los agentes reductores de los lípidos (particularmente, las estatinas) en la disminución de los exudados maculares y se esboza el criterio de que las lipoproteínas séricas tienen un papel importante en la maculopatía exudativa en pacientes con DM. De modo que, el aumento del Col total o LDL-Col son aceptados como un factor de riesgo para la maculopatía, la cual se agrava cuando el Col basal es más alto.^(48,49)

Esto último es afirmado por una investigación de *Idiculla* y otros,⁽⁵⁰⁾ en la que se encontró una asociación significativa entre los lípidos séricos elevados y la formación de exudados duros de la retina, el EMD clínicamente significativo y pérdida de visión en las personas con DM tipo 2. Dichos autores,⁽⁵⁰⁾ eran del criterio, de que el uso de los agentes hipolipemiantes puede ayudar a reducir la aparición de esos hallazgos retinianos y la pérdida de visión en pacientes con DM y DLP.

Panagiotoglou y otros,⁽⁵¹⁾ analizaron la evolución de una serie de casos clínicos no controlados, en un estudio que incluyó 18 ojos con EMD y un perfil lipídico basal elevado que fueron tratados con atorvastatina. La evaluación oftalmológica se realizó al inicio y se repitió a los tres, seis y 12 meses. Se evaluaron los exudados duros, las hemorragias y la fuga de fluoresceína a los 12 meses y se compararon con los resultados iniciales. Se observó una disminución significativa en el Col total y del LDL-Col ($p < 0,05$). Los exudados duros y la pérdida de fluoresceína disminuyeron. No se encontró evidencia de una asociación entre el cambio en el estado de la hemorragia y el tratamiento. Por lo que los autores concluyeron que la terapia administrada parecía reducir la gravedad de los exudados duros y la pérdida de fluoresceína en el EMD y opinaban que podría ser útil como terapia adyuvante en el tratamiento de esta complicación.

Sen y otros,⁽⁵²⁾ sugieren que la simvastatina retrasa significativamente la progresión de la RD en pacientes con DM e hipercolesterolemia y describieron el potencial efecto de estos medicamentos para la prevención primaria de la RD y otras complicaciones microvasculares, como el EMD; por este motivo ellos proponen continuar explorando más a fondo esta posibilidad. En un estudio de *Nielsen* y otros,⁽⁵³⁾ se afirmaba que los consumidores de estatinas tenían una menor incidencia acumulada de RD antes del diagnóstico de la DM.

Gupta y otros,⁽⁵⁴⁾ realizaron un ensayo clínico aleatorizado con el objetivo de determinar la eficacia de atorvastatina en 30 pacientes con DM tipo 2 y EMD clínicamente significativo, DLP y exudados duros de grado 4 y superior. Después de al menos 18 semanas de seguimiento se pudo constatar que el tratamiento con este producto oral reducía la gravedad de los exudados duros y la migración de los lípidos subfoveales en el EMD clínicamente significativo y podría ser un complemento importante en el tratamiento de esta complicación.

Para investigar los efectos de la DLP y el tratamiento con estatinas sobre la progresión de la RD y el EMD en pacientes con DM tipo 2, *Chung* y otros,⁽⁵⁵⁾ realizaron una investigación retrospectiva con historias clínicas de 110 pacientes con DM tipo 2 (70 usuarios de estatinas y 40 no usuarios). Las dos medidas de resultado fueron la progresión de la RD en dos o más pasos en la escala de estudio de RD de tratamiento temprano y el EMD basado en tomografía de coherencia óptica. Los perfiles lipídicos séricos se analizaron a partir de 6 meses antes del diagnóstico de EMD. Los resultados encontrados afirmaban que el tratamiento hipolipemiante con estatinas protege contra el desarrollo de EMD y la progresión de la retinopatía diabética en pacientes con DM tipo 2. La hipertrigliceridemia podría usarse como marcador sustituto para el EMD.

Otros medicamentos de utilidad en el tratamiento de las DLP, como el fenofibrato, puede reducir las enfermedades cardiovasculares en pacientes con DM con hipertrigliceridemia y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (*High-density lipoprotein* o HDL-Col, por sus siglas en inglés) bajo, así como han mostrado un efecto positivo en la progresión de la RD, por lo que reduce la necesidad de fotocoagulación.⁽⁵⁶⁾ Dos ensayos clínicos aleatorizados con fenofibrato, el Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) y el Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study, con fenofibrato, apoyan esta afirmación.⁽¹⁹⁾

Otras investigaciones^(40,57) plantean que aún no hay datos definitivos que justifiquen la ampliación de las estatinas más allá de la reducción del colesterol. Los resultados de un metaanálisis realizado por *Das* y otros⁽⁵⁷⁾ acerca de este tema sugieren que, a pesar de la evidencia de varios estudios de cohorte, así como de estudios de casos y controles que sugieren una fuerte relación entre los niveles de lípidos y el EMD, esto no fue confirmado por el metaanálisis realizado por ellos, que incluyó solo ensayos controlados aleatorios y prospectivos.

Al tener las estatinas efectos en diferentes vías fisiopatológicas implicadas en la inmunomodulación, la angiogénesis, la inflamación, la apoptosis y la antioxidación, se ha considerado a este grupo de medicamentos como una nueva opción en el tratamiento, no solo de la RD y el EMD, sino también para la prevención o el tratamiento de otros problemas de salud ocular, entre ellas, las uveítis y la degeneración macular relacionada con la edad. Sin embargo, en los pacientes con oclusión de la vena retiniana no se han encontrado evidencias de beneficio terapéutico o un papel protector con el uso de las estatinas.⁽⁵⁸⁾

Los pacientes con DM y alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares requieren tratamiento médico para optimizar su perfil lipídico el cual frecuentemente estará afectado. Quizás, muchas de estas personas ya presentan o presentarán una RD acompañada o no de EMD, por lo que el uso de estatinas tendría varias finalidades en estos sujetos, independiente del costo en términos de dinero que esto represente, lo cual se revertirá en mejorar la condición médica de estos pacientes. Las estatinas más frecuentemente utilizadas –como medicación coadyuvante– en la prevención y tratamiento de la RD y del EMD en personas con DM y DLP han sido la simvastatina o la atorvastatina, en dosis variables, lo que depende del perfil lipídico del paciente y la evolución de este.

Los autores consideran que la relación entre los niveles elevados de lípidos –sobre todo el colesterol–, el EMD y el uso de las estatinas merecen una indagación más profunda, debido a su

importancia e interés científico. Asimismo, pensamos que los resultados expuestos son aplicables a nuestra realidad y se pueden generalizar, lo que contribuiría a incrementar el interés de establecer el papel de las estatinas en pacientes con EMD, incluso, en ausencia de DLP, lo cual sería importante; aunque solo futuras investigaciones con un diseño adecuado pueden dar respuestas a esta necesidad.

En conclusión, un estricto control glucémico y combatir los factores de riesgo modificables en los pacientes con DM representa la medida más importante para evitar y disminuir la aparición y progresión del edema macular diabético. Cuando se encuentra establecido, se debe hacer uso del tratamiento apropiado o específico. El uso de las estatinas pudiera ser un complemento importante en la prevención y tratamiento del edema macular diabético.

Referencias bibliográficas

1. Landrove O, Morejón A, Venero S, Suárez R, Almaguer M, Pallarols E, *et al.* Enfermedades no transmisibles: factores de riesgo y acciones para su prevención y control en Cuba. Rev Panam Salud Pública. 2018;42:e23. DOI: [10.26633/RPSP.2018.23](https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.23)
2. IDF. Diabetes atlas. 9th edition; 2019. [acceso: 11/10/2020]. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/individual-social-and-economic-impact.html>
3. WHO. Informe mundial sobre la Diabetes. Ginebra: World Health Organization; Orientation Summary. 2016 [acceso: 29/11/2018]. Disponible en: <http://www.who.int/diabetes/global-report/es/>
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. The Lancet (London). 2016;387(10027):1513-30.
5. Rivas EM, Zerquera G, Hernández C, Vicente B. Manejo práctico del paciente con diabetes mellitus en la atención primaria de salud. Revista Finlay. 2017;7(1):104-25.
6. Mora E. Estado actual de la diabetes mellitus en el mundo. Acta Méd. Costarric. 2014;56(2):44-6.
7. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana; 2018. [acceso: 04/12/2018]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Español-2017-ed-2018.pdf>

8. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgraduate Medical Journal* 2016; 92(1084):63-9.
9. World Health Organization. Diabetes. Datos y cifras. 2018. [acceso: 29/11/2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
10. Romero P, Baget M, Martín J, Méndez I, Salvat M. Epidemiología del edema macular. *Annals d'oftalmologia: Òrgan de les Societats d'Oftalmologia de Catalunya, Valencia i Balears*. 2016;24(4):160-73.
11. Díaz O, Orlandi N. Manual para el diagnóstico y tratamiento del paciente diabético a nivel primario de salud. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas. 2016 [acceso: 01/10/2020]. Disponible en: <http://articulos.sld.cu/ecimed/tag/diabetes-mellitusdiagnostico/>
12. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S73-S85.
13. American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S55-S64.
14. Covarrubias T, Delgado I, Rojas D, Coria M. Tamizaje en el diagnóstico y prevalencia de retinopatía diabética en atención primaria. *Rev. Méd. Chile*. 2017;145(5):564-71.
15. Pérez ME, Redondo LR, Maciques JE. Our experience in the comprehensive approach to prevention and control of diabetic retinopathy. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2017;28(2):1-4.
16. Andrade DS, Valencia D, Padilla EA, Quintero JD, Delgado V, Solórzano CA, *et al*. Caracterización clínica de la retinopatía en el paciente diabético tipo II en institución de salud primer nivel. *Pereira* 2018. *Cuaderno de Investigaciones-Semilleros Andina*. 2018;11(11):98-104.
17. Kern TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res*. 2007; 2007:95103. DOI: [10.1155/2007/95103](https://doi.org/10.1155/2007/95103)
18. Prieto J, Dávila JA, Fierro VA, Flores FA, García A, Hernández F, *et al*. Estatinas. *Lux Médica*. 2018;10(29):31-9.
19. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, *et al*. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412-8.
20. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1375-94.

21. 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(9):1677-82.
22. Duran C. Sección Retina, Vitreo y Uveítis. Papel de la vitrectomía en el edema macular diabético. *Qvisión.es*; 2017 [acceso: 21/04/2020]. Disponible en: <https://www.qvision.es/blogs/carlos-duran/2017/05/21/papel-de-la-vitrectomia-en-el-edema-macular-diabetico/>
23. Bourne RA, Stevens GA, White RA. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: A systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2013 [acceso: 07/12/2018];1(6):e339-e349. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X1370113X>
24. Beltrán RI, Hernández R, Pérez ME, Dyce BL. Utilidad de la tomografía de coherencia óptica para la caracterización y clasificación del edema macular diabético. *Rev Haban Cienc Méd*. 2018;17(5):692-704.
25. Cavan D, Makaroff L, da Rocha J, Sylvanowicz M, Ackland P, Conlon J, *et al.* The Diabetic Retinopathy Barometer Study: Global perspectives on access to and experiences of diabetic retinopathy screening and treatment. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017 [acceso: 07/12/2018]; 129:16-24. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0168822717304370?token=435044A3955CB36655CA7A703A49FB668E89AF91FF7891449B56D0A105F0BC6BA3FC8FAC2F56AF11DB0E4A38C2B9FAA2>
26. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-fiveyear incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009;116(3):497-503.
27. Romero P, Baget M, Fernández J, Plana N, Soler N, Méndez I, *et al.* Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of type 1 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(1):126-32.
28. Ortiz R, González CP, Hernández F, Ancona I, Betesh I, Méndez N, *et al.* Recomendaciones para el uso de ranibizumab en edema macular diabético en el IMSS. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2018;55(6):758-67.

29. Das T, Aurora A, Chhablani J, Giridhar A, Kumar A, Raman R, *et al.* Evidence-based review of diabetic macular edema management: Consensus statement on Indian treatment guidelines. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2016;64(1):14-25.
30. Jorge EC, Jorge EN, Botelho M, Farat JG, Virgili G, El Dib R. Monotherapy laser photocoagulation for diabetic macular oedema. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 [acceso: 26/11/2018]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010859.pub2/abstract>
31. Thomas BJ, Shienbaum G, Boyer DS, Flynn HW. Evolving strategies in the management of diabetic macular edema: clinical trials and current management. *Can J Ophthalmol*. 2013;48(1):22-30.
32. Vila I, Ramos M, Pérez EL, Ruiz M, Pereira E, Padilla González. Intravítrea de bevacizumab vs. bevacizumab y triamcinolona para el edema macular diabético *Revista Cubana de Oftalmología*. 2016;29(1):16-25.
33. IRIDEX. Why 577 nm Yellow? Clinical benefits of 577 nm yellow laser in the treatment of ocular disorders. Montain View: IRIDEX Corporation. 2009 [acceso: 05/02/2019]. Disponible en: <http://www.iredex.com/portals/0/lasers/Why-577-nm.pdf>
34. Ramos M, Paulino G, Rafael M, Pupo G, Cerón MI, Hernández A, *et al.* IRIDEX IQ 577 nm micropulse laser. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2018;31(1):112-22.
35. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
36. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz J, *et al.* Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012; 119(10):2125-32.
37. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek B, *et al.* Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 2017; 40(3):412-18.
38. Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 [acceso: 26/11/2018]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007419.pub5/abstract>

39. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, *et al.* Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1608-22.
40. Patel AK, Gentile R. Surgical Treatment of Diabetic Macular Edema. *Ret Phys*. 2013;10:16-23.
41. Staurenghi G, Ye L, Magee MH, Danis RP, Wurzelmann J, Adamson P, *et al.* Darapladib, a Lipoprotein-Associated Phospholipase A 2 Inhibitor, in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2015;122(5):990-6.
42. The STABILITY Investigators. Darapladib for Preventing Ischemic Events in Stable Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1702-11.
43. Mazón P. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extra lipídicos de las estatinas. *Revista Española de Cardiología*. 2015;15 (Suppl 1):22-7.
44. Bu DX, Griffin G, Lichtman AH. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins. *Current Opinion in Lipidology*. 2011;22(3):165-70.
45. Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Pleiotropic effects of statins--clinical evidence. *Curr Pharm Des*. 2009; 15(5):479-89.
46. VIDAL Vademecum Drug Information Systems. VMP id: 198-2018; 2018. [actualización: 18/10/2018; acceso: 26/11/2018]. Disponible en: https://latam.vidal-consult.com/html_docs/hp/HTML_VMP/vmp_198.html
47. Cederberg H, Stancakova A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6-year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. 2015;58(5):1109-17.
48. Mansi I, Frei CR, Wang CP, Mortensen EM. Statins and new-onset diabetes mellitus and diabetic complications: a retrospective cohort study of US healthy adults. *J Gen Intern Med*. 2015;30(11):1599-610.
49. Chowdhury TA, Hopkins D, Dodson PM, Vafidis GC. The role of serum lipids in exudative diabetic maculopathy: is there a place for lipid lowering therapy? *Eye*. 2002;16(6):689-93.
50. Idiculla J, Nithyanandam S, Joseph M, Mohan A, Vasu U, Sadiq M. Serum lipids and diabetic retinopathy: A cross-sectional study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(Suppl 2):S492-S494.

51. Panagiotoglou TD, Ganotakis ES, Kymionis GD, Moschandreas JA, Fanti GN, Charisis SK, *et al.* Atorvastatin for diabetic macular edema in patients with diabetes mellitus and elevated serum cholesterol. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2010;41(3):316-22.
52. Sen K, Misraa A, Kumar A, Mohan R. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2002;56(1):1-11.
53. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):894-900.
54. Gupta A, Gupta V, Thapara S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology.* 2004;137(4):675-88.
55. Chung YR, Park SW, Choi SY, Kim SW, Moon KY, Kim JH, *et al.* Association of statin use and hypertriglyceridemia with diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Cardiovascular Diabetology.* 2017 [acceso: 19/12/2018]; 16(1). Disponible en: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-016-0486-2>
56. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Lawrence A, *et al.* Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiology.* 2017; 2(4):370-80.
57. Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE. Dyslipidemia and diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2015;122(9):1820-27.
58. Al-Janabi A, Lightman S, Tomkins O. Statins in retinal disease. *Eye.* 2018;32(1):981-91.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

José Hernández Rodríguez: concepción y diseño del estudio, recolección y análisis de los datos, elaboración y revisión crítica del manuscrito.

Laura Rosa Redondo Piño: análisis de los datos, elaboración y revisión crítica del manuscrito.