

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Epidemiología de la retinopatía diabética y su relación con la diabetes

Erika Vallejo Mesa¹, Francisco J. Rodríguez Alvira²

¹ Médico Residente III año de Oftalmología. Universidad del Sinú Seccional Cartagena.

² Fundación Oftalmológica Nacional Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, DC.

Correo electrónico: fjrodriguez@fon.org.co

Fecha de recepción: 9/09/2015

Fecha de aceptación: 8/02/2016

Resumen

Estudios epidemiológicos y estadísticas de cada país muestran un aumento en la prevalencia de la diabetes en el mundo. Recientes informes y datos epidemiológicos estiman que para el año 2030, 552 millones de personas tendrán diabetes y estos, por lo tanto, estarán en riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares y microvasculares. La retinopatía diabética (RD) es una de las complicaciones microvasculares que potencialmente desarrollan estos pacientes, la cual puede llevar a ceguera y, por tanto, deteriorar la calidad de vida, sobre todo en personas en edad productiva, generando un impacto en su entorno familiar y social. El propósito de este trabajo es realizar una revisión de los datos disponibles sobre la prevalencia de diabetes y de algunos de los estudios epidemiológicos más importantes de la retinopatía diabética. La importancia del tema radica en lograr un diagnóstico temprano de la patología retiniana para realizar una intervención oportuna en los factores de riesgo y disminuir así la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: retinopatía diabética, epidemiología, patogénesis, clasificación de retinopatía diabética, factores de riesgo, complicaciones de la diabetes.

Abstract

Epidemiological studies and statistics reports from countries have shown that the prevalence of diabetes is increasing worldwide. Recent reports and epidemiological data estimate that more than 552 million people will be affected by diabetes by 2030, and those affected will therefore be at risk of developing macrovascular and microvascular complications. Diabetic retinopathy is a microvascular complication which can lead to

blindness and thus impair the quality of life, especially in the working-age population and a subsequent impact on family and social environment. The objective of this paper is to review available data on the prevalence of diabetes and some epidemiological studies of diabetic retinopathy. The importance of the issue is to obtain an earlier diagnosis for an intervention in risk factors resulting in a slower progression of the disease.

Keywords: diabetic retinopathy, epidemiology, pathogenesis, Diabetic retinopathy classification, risk factors, diabetes complications.

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica de alta prevalencia a nivel mundial, con un aumento importante de su incidencia cada década. La Federación Internacional para la Diabetes (IDF) reportó que para el año 2011 la prevalencia en el mundo era de 366 millones de personas y aproximadamente 280 millones tenían alto riesgo de desarrollarla. Se estima que su prevalencia aumentará a 552 millones de personas para el año 2030^(1,2). En el 2014, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) reportó que en Estados Unidos 29,1 millones de personas mayores de 20 años padecían de diabetes y uno de cada tres estaba sin diagnosticar. De estos diabéticos, 13,2% eran afroamericanos, 12,8% hispanos y 7% de los blancos no hispanos⁽³⁾.

Para Latinoamérica, las cifras no son alentadoras, teniendo en cuenta que 15,5 millones de latinos padecen de diabetes, tanto así que entre el 6 y 9,5% de los latinos residentes en áreas urbanas sufren de la enfermedad. Brasil y México son los países con mayor porcentaje de personas con diabetes. La mortalidad en estos pacientes podría aumentar en un 80% en los siguientes diez años⁽¹⁾. En el 2001, la cuarta causa de muerte en América Latina fue la diabetes. En México en el 2002 fue la primera causa de mortalidad (12,8%), siendo el país con mayor tasa de muertes relacionadas⁽⁴⁾.

En Colombia, en el año 2000, según la Federación Internacional de Diabetes, 883 mil personas tenían diabetes. Para el año 2014 se reportó que el 7% de la población sufría de diabetes, correspondiendo a 3,3 millones de personas⁽⁵⁾.

Los diabéticos tipo 1 representan 3% a 5% de esta población, y ellos fallecen a edades más tempranas, ya que tienen ma-

yor riesgo de desarrollar alteraciones de tipo cardiovascular⁽⁶⁾. Sin embargo, recientes estudios en Estados Unidos reportan que la expectativa de vida de estos pacientes, con control adecuado de la enfermedad, ha aumentado en las últimas décadas a 68,8 años, tan solo 3,6 años menos que la población general^(7,8). La diabetes se relaciona con complicaciones macrovasculares (infarto agudo de miocardio, eventos cerebrovasculares) y microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética), entre otras^(9,10).

En la diabetes, el aumento de la glucemia lleva a una desviación del metabolismo de la glucosa hacia la vía del sorbitol, y también a un aumento de los productos de la glucosilación avanzada y sus derivados en las células endoteliales y los pericitos, estas últimas son células murales, que dan estabilidad a la vasculatura. Los productos de este metabolismo llevan a apoptosis de los pericitos, lo que genera debilidad de la pared vascular y alteración de la barrera hematorretiniana interna, con el posterior desarrollo de microaneurismas, filtración de componentes sanguíneos y hemorragias. La suma de todos estos eventos lleva a isquemia retiniana y aumento de la producción de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), lo cual genera formación de nuevos vasos e incrementa la permeabilidad vascular^(2,11,12).

La retinopatía diabética es una enfermedad progresiva que durante su evolución atraviesa varias fases. El *Global Diabetic Retinopathy Project Group* (GDRPG) en el año 2002 realizó una nueva escala de severidad de RD, modificando la clasificación de los estudios ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) y el WESDR (*The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*), las cuales se utilizaban hasta el momento⁽¹³⁾. Esta última clasificación es la denominada Escala Clínica Internacional de Severidad de la Retinopatía Diabética, la cual divide la enfermedad en retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y retinopatía diabética proliferativa (RDP). En la RDNP tenemos tres fases: la primera es leve, en la que se encuentran solamente microaneurismas, una fase moderada, en la cual se presentan más que microaneurismas, pero menos hallazgos que en la severa y la RDNP severa es aquella en la que existen más de 20 hemorragias en cuatro cuadrantes, o venas en forma de rosario en dos o más cuadrantes, o alteraciones microvasculares intrarretinianas en uno o más cuadrantes. Con respecto a la RDP ésta se considera cuando hay presencia de neovascularización del disco o la retina, hemorragia vítrea o hemorragia prerretiniana^(13,14).

Según la Asociación Panamericana de Oftalmología, la tercera causa de pérdida visual irreversible en el mundo es la retinopatía diabética, pero constituye la primera causa en países en desarrollo en personas de 16 a 64 años^(2,12,13) y es la responsable del 12% de nuevos casos de ceguera al año⁽¹⁴⁾.

En el mundo, la prevalencia de RD fue de 126 millones en personas mayores de 40 años para el 2010 y aumentará a 191 millones de personas para el 2030⁽¹⁵⁾. En Estados Unidos es de 4,2 millones de personas (28,5%)⁽³⁾. Los Centros para el

Control de Enfermedades (CDC) reportan que un tercio de la población diabética ha desarrollado retinopatía y, de éstos, uno de cada diez tiene riesgo de pérdida visual, ya sea por retinopatía diabética proliferativa o por edema macular. Para el 2020 se estima que 6 millones de personas en Estados Unidos tendrán algún grado de RD⁽²⁾.

Los estudios RACSS *Rapid Assessment of Cataract Surgical Service* y RAAB *Rapid Assessment of Avoidable Blindness*, los cuales incluyen siete estudios realizados en Latinoamérica, arrojan resultados del porcentaje de ciegos atribuibles a la RD, siendo Brasil el país con mayor prevalencia de ciegos por la diabetes (15,9%), seguido de Cuba (9,2%) y Chile (8,5%), mientras en Colombia la cifra es 1,4%⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Factores de riesgo relacionados con retinopatía diabética

En muchos estudios se han evaluado los factores de riesgo que se asocian al desarrollo y progresión de las alteraciones de la diabetes a nivel ocular. Los factores no modificables incluyen el sexo, la raza y la duración de la diabetes. Los factores modificables son glucemia, hipertensión arterial y dislipidemia, entre otros⁽¹⁸⁾.

Factores no modificables

Raza

La prevalencia de diabetes es mayor en personas de ascendencia africana e hispanos. En estas dos poblaciones hay una mayor incidencia de RD.

Los Angeles Latino Eye Study (LALES), el estudio epidemiológico más grande sobre alteraciones visuales en latinos residentes en los Estados Unidos, incluyó a 6.300 pacientes, la mayoría mexicanos. Este estudio reportó que casi la mitad de los pacientes eran diabéticos y de estos aproximadamente un 50% tenían algún signo de RD. La conclusión fue que los latinos tenían tasas más altas de RD y además en estadios más avanzados⁽¹⁹⁾.

Sexo

La prevalencia de diabetes en ambos sexos es muy similar, aunque en menores de 60 años se presenta más en hombres que en mujeres. Sin embargo, a pesar de que la prevalencia de diabetes es mayor en el sexo masculino, existen en el mundo más mujeres que hombres con diabetes y, por tanto, con RD, ya que éstas son el mayor porcentaje de la población global⁽²⁰⁾.

Duración de la diabetes

El tiempo de duración de la diabetes es de gran importancia para el desarrollo de la retinopatía diabética. El estudio LALES encontró que casi la mitad de los latinos tenían algún grado de retinopatía diabética, y los pacientes con mayor tiempo de evolución de la diabetes eran los que presentaban más cambios retinianos⁽¹⁹⁾.

Otros estudios, como el WESDR, indican que el mayor factor de riesgo para desarrollo de retinopatía diabética es la duración de la enfermedad. El 60% de los diabéticos a los 10 años del diagnóstico tenían retinopatía diabética y el 80% a los 15 años. Por otro lado, de los diabéticos tipo 2, el 40% de los que requerían insulina y el 24% de los que no requerían la hormona tuvieron retinopatía a los cinco años del diagnóstico^(2,21).

Factores modificables

Niveles de glucemia

El nivel de glucemia en el paciente diabético es el factor de riesgo más importante para desarrollar complicaciones. Además es el que más se relaciona con la progresión de la retinopatía y su avance al estadio proliferativo⁽²²⁾.

De los estudios que han comparado cohortes de pacientes bajo control estricto de la glucemia versus control estándar en la progresión de la retinopatía diabética, el más importante es el DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*). Este estudio mostró que en el diabético tipo 1 el control estricto de la glucemia (HbA1c igual a 7%) versus el manejo no tan estricto (HbA1c igual a 9%) redujo el riesgo de desarrollar retinopatía en 76% y redujo la progresión de la retinopatía ya existente en 54% durante un periodo de seguimiento de 6,5 años. Estos resultados motivaron la detención del estudio antes de lo estipulado y la inclusión de todos los pacientes en el grupo de control intensivo^(7,22,23). La diferencia fue aún mayor comparando los pacientes de intervención primaria (sin RD previa) frente al grupo de intervención secundaria (con RD previa)^(22,23).

En el estudio EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study*), continuación del estudio DCCT con un seguimiento de estos pacientes a 20 años, se reportó que la RD progresó 66%-77% menos a los cuatro años en el grupo que perteneció previamente al control intensivo, comparado con el grupo que inició el estudio con tratamiento convencional. Este beneficio persistió aún a los siete años del seguimiento. El promedio de hemoglobina glucosilada en el estudio fue para los dos grupos de HbA1c 8%, hablando así de un término denominado *memoria metabólica*^(2,24).

El manejo intensivo versus uno no tan estricto de la glucemia en el *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) mostró una reducción del 25% en el desarrollo de RD, del 29% en la progresión y una disminución de los requerimientos de terapia láser en 39% en los diabéticos tipo 2^(2,25,26).

En este último año se ha reportado que el mantenimiento de la HbA1c por debajo de 7,6% como un objetivo de tratamiento parece prevenir RDP a un máximo de 20 años en el diabético tipo 1⁽²⁷⁾.

Hipertensión arterial

En el estudio UKPDS, una rama del estudio evaluó la influencia del control estricto de la tensión arterial (TA) (menor

o igual a 150/85 mmHg) y un control menos estricto (menor o igual a 180/105 mmHg), demostrando que hubo una reducción del riesgo de progresión de alteraciones en el fondo de ojo de 34% en el grupo de control estricto y se vio que el 47% de este mismo grupo perdió 3 líneas de agudeza visual comparado con el grupo de control menos estricto⁽²⁶⁾.

El estudio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*), el cual evaluó el control estricto versus un control no tan estricto de la glucemia en pacientes diabéticos tipo 2, reportó que no se presentó una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la progresión de la RD, evaluando pacientes con un mejor control de cifras tensionales versus los pacientes que presentaron menor control de la tensión arterial^(2,28), pero sí se observó una reducción en el riesgo de complicaciones a nivel renal, así como en la progresión de la nefropatía en el grupo de control estricto de la glucemia; sin embargo, no encontraron un efecto significativo en el caso de la retinopatía⁽²⁸⁾. El estudio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), por su parte, reportó, en pacientes diabéticos tipo 2, un aumento en la mortalidad del 22% en el grupo de control intensivo, por lo que hubo de suspenderse tempranamente el estudio a los 3,5 años de seguimiento⁽²⁹⁾. Este último ha sido el único de los cuatro grandes estudios que ha mostrado ese efecto. Es así como el control estricto, si bien se asocia con reducción del riesgo de complicaciones microvasculares, tiene otros riesgos.

Debemos tener en cuenta que la diferencia reportada por estos estudios se debe a que el estudio UKPDS tuvo un periodo de seguimiento mucho más largo y requería que los pacientes fueran hipertensos antes del inicio del estudio para ser asignados al grupo de control intensivo, por lo cual el porcentaje de reducción de la tensión arterial fue mucho mayor en el UKPDS y así el control de la tensión arterial tuvo más impacto sobre la progresión de la RD^(26,30).

Al evaluar el impacto del control de la presión arterial en el desarrollo de RD, se puede concluir que disminuir los niveles de ésta influye en el progreso y desarrollo de la patología retiniana sólo si el paciente tiene hipertensión arterial ya establecida. Sin embargo, se sabe que un subgrupo de pacientes con diabetes y tensión arterial no controlada no desarrolla RD, mientras que otros pacientes diabéticos pero sin hipertensión desarrollan RD⁽²⁾.

Dislipidemia

A lo largo de los años muchas investigaciones, entre estas el DCCT, asocian los altos niveles de colesterol, triglicéridos y las bajas concentraciones de LDH (lipoproteínas de alta densidad) en sangre con la progresión de los cambios a nivel microvascular en los pacientes con diabetes⁽⁸⁾.

El ETDRS encontró que la evolución de retinopatía a su estadio proliferativo se relacionó con niveles altos de triglicéridos⁽³¹⁾. Este estudio también reportó que los niveles ele-

vados de colesterol sérico están asociados con el aumento de la gravedad de los exudados en la retina y estos con un peor pronóstico visual⁽³¹⁾.

El estudio FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) mostró que los diabéticos tipo 2 tratados con fenofibratos requirieron menos tratamiento láser (3,6%) que los del grupo control (5,2%)⁽³²⁾.

Conclusión

Los estudios clínicos en pacientes diabéticos muestran una variación sustancial en el inicio y la gravedad de la RD que no

está completamente explicada por los factores de riesgo conocidos, lo que sugiere que aún hay factores implicados en estos procesos que no están del todo claros. Es indispensable para esos pacientes manejar estilos de vida saludables, ya que en la retinopatía diabética tanto su desarrollo, como su progresión, no dependen de un solo factor sino que es una asociación multifactorial.

Todo esto es de suma importancia, dado que se puede prevenir el 90% de las pérdidas visuales en diabéticos con retinopatía, si se realiza un adecuado control y manejo del paciente⁽⁹⁾.

Referencias

- Mbanya, J, Ben-Nakhi, A, Borch-Johnsen, K. Federación Internacional de Diabetes (FID), Plan mundial contra la diabetes 2011 - 2021, reunión de expertos de la septiembre de 2010. Pag.1-5.
- Simó R, Hernández C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res.* 2015 Sep;48:160-80.
- Diabetic Retinopathy PPP - 2014, OCT 2014 from AAO Retina/Vitreous PPP panel, Hoskins Center for Quality Eye Care.
- OMS. Diabetes mellitus. Hoja de datos N° 138, Abril 2002 Diabetes: El coste de la diabetes. Hoja de datos N° 236, Sept. 2002 www.who.int/mediacentre/factsheets
- Federación Internacional de Diabetes, Atlas de la diabetes de la FID, 2013, Sexta edición. Páginas 9 - 17. www.idf.org/diabetesatlas
- Harjutsalo V, Forsblom C, Groop P-H. Time trends in mortality in patients with type 1 diabetes: nationwide population based cohort study. *BMJ.* 2011;343:364.
- Miller RG, Secrest AM, Sharma RK, Songer TJ, Orchard TJ. Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort. *Diabetes.* 2012;61(11):2987-92.
- Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA.* 2015; 313(1):45-53.
- Litwak L, Goh S-Y, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr.* 2013; 5(1):57.
- White, Neil H. Long-term Outcomes in Youths with Diabetes Mellitus. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62 (4):889-909.
- Fangueiro JF, Silva AM, Garcia ML, Souto EB. Current nanotechnology approaches for the treatment and management of diabetic retinopathy. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Für Pharm Verfahrenstechnik EV.* 2015; (95):307-22.
- Wan T-T, Li X-F, Sun Y-M, Li Y-B, Su Y. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *Biomed Pharmacother Biomed Pharmacothérapie.* 2015;74:145-7
- Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes.* 2013 Dec 15;4(6):290-4.
- Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care.* 2003;26(9):2653-64.
- Zheng, Y, He, M., & Congdon, N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2012; 60(5), 428.
- Von-Bischhoffshausen, F. B., & Castro, F. M. Guía práctica clínica de retinopatía diabética para latinoamérica. *Revista Médico Oftalmólogo*, 2011.
- Lagani, V, Chiarugi, F, Thomson, S., Fursse, J. Development and validation of risk assessment models for diabetes-related complications based on the DCCT/EDIC data. *J Diabetes Complications*, 2015; 29(4):479-487.
- Limburg H, von-Bischhoffshausen FB, Gomez P, Silva JC, Foster A. Review of recent surveys on blindness and visual impairment in Latin America. *Br J Ophthalmol.* 2008 Mar 1;92(3):315-9.
- Varma R, Torres M, Peña F, Klein R, Azen SP, Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmol.* 2004;111(7):1298-306.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-53.
- Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., Davis, M. D., & DeMets, D. L. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*, 1984;(4), 527-532.
- The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes.* 1995;(8):968-83.
- Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care.* 2014;37(1):9-16.
- Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic Retinopathy. *Prim Care.* 2015 Sep;42(3):451-64.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl.* 1998;(9131):837-53.
- Nordwall M, Abrahamsson M, Dhir M, Fredrikson M, Ludvigsson J, Arnqvist HJ. Impact of HbA1c, followed from onset of type 1 diabetes, on the development of severe retinopathy and nephropathy: the VISS Study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden). *Diabetes Care.* 2015;38(2):308-15.
- Goff DC, Gerstein HC, Ginsberg HN, Cushman WC, Margolis KL, Byington RP, et al. Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol.* 2007;100(12):4-20.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
- Bailey K, Gohdes D, Haffner S, Hiss R. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2545-59 Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(3):910-8.
- Lyons, T. J., Jenkins, A. J., Zheng, D., Lackland, D. T., McGee, D., Garvey, W. T., & Klein, R. L. (2004). Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Investigative ophthalmology & visual science*, 45(3), 910-918.
- Gardner TW, Sander B, Larsen ML, Kunselman A, Tenhave T, Lund-Andersen H, et al. An extension of the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) system for grading of diabetic macular edema in the Astemizole Retinopathy Trial. *Curr Eye Res.* 2006;31(6):535-47.
- Keech, AC; Mitchell, P; Summanen, PA; O'Day, J; Davis, TME et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2007;370 (9600):1687-1697.