



**Universidad Autónoma de Sinaloa**

*Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud*

Hospital Civil de Culiacán



**“Evaluación de la auto fluorescencia para detección temprana de daño en la retina en pacientes diabéticos sin retinopatía diabética”**

**TESIS**

Que presenta

**Armando Francisco González Cavazos**

Como requisito para obtener el grado de especialista en:

**Retina y vítreo**

Directores

**Dr. Efraín Romo García**

**Dra. Delia Marily Becerril Camacho**

Culiacán de Rosales, Sinaloa, México. Marzo de 2023



Dirección General de Bibliotecas  
Ciudad Universitaria  
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios  
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.  
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57  
dgbuas@uas.edu.mx

## UAS-Dirección General de Bibliotecas

### Repositorio Institucional Buelna

#### Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial  
Compartir Igual, 4.0 Internacional



## ***DEDICATORIAS***

A mis padres, pilares a quienes les debo la vida y quien soy como persona,

A mis hermanos, quienes me han acompañado y apoyado siempre,

A mi pareja, Natalia Cantú, quien incondicionalmente ha estado a mi lado en las buenas y en las malas, y con quien he crecido personal y profesionalmente,

A mis maestros, quienes me han formado y guiado por el camino del conocimiento,

y a Dios, quien ha bendecido mi trayectoria.

## ***AGRADECIMIENTOS***

Agradezco a todos quienes han contribuido a haber hecho posible esta investigación, que representa la culminación de un arduo esfuerzo y del trabajo en equipo con el fin de generar conocimiento para el bien de nuestros pacientes.

En especial, agradezco a mi tutor, mentor y maestro el Dr. Efraín Romo García quien con su ejemplo me ha transmitido la ideología de ayudar a quien lo necesita de manera incondicional.

# ÍNDICE GENERAL

	Página
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VI
ÍNDICE DE CUADROS .....	VII
I. RESUMEN .....	1
II. ABSTRACT.....	2
III. REVISIÓN DE LITERATURA .....	3
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	14
V. JUSTIFICACIÓN.....	15
VI. HIPÓTESIS.....	16
VII. OBJETIVOS .....	17
VIII. MATERIALES Y MÉTODOS .....	18
IX. RESULTADOS .....	25
X. DISCUSIÓN .....	27
XI. CONCLUSIONES .....	29
XII. LIMITACIONES DEL PROYECTO .....	30
XIII. BIBLIOGRAFÍA .....	31
XIV. ANEXOS.....	34
XV. SIGLAS Y ABREVIACIONES .....	41

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>		<b>Página</b>
<b>1</b>	Anatomía de la retina.....	7
<b>2</b>	Estrategia general del proyecto.....	23
<b>3</b>	Fotografía de AF representativa.....	25
<b>4</b>	Gráfico de dispersión de los resultados.....	26



## I. RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si la autofluorescencia es útil para la detección temprana de daño en la retina en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

**Materiales y métodos:** Estudio prospectivo, descriptivo, transversal y observacional en ojos de pacientes con diabetes mellitus 2 (DM2) y pacientes sanos, realizado en el Departamento de Retina del Hospital Civil de Culiacán y de Buena Vista Sinaloa I.A.P. entre junio del 2021 y octubre del 2022. Se tomaron fotografías de autofluorescencia del área macular y se midió la intensidad promedio de pixeles (IPP) utilizando el software Python, para después comparar la diferencia entre la IPP de ambos grupos.

**Resultados:** Se incluyeron 40 ojos de 20 pacientes con DM2 y 40 de 20 pacientes sanos. La media de la intensidad promedio de pixeles (IPP) en las fotografías de autofluorescencia (AF) del área macular de la retina en el grupo de pacientes con DM2 fue de  $132.5 \pm 2.2$  unidades de escala de grises (gsu), a diferencia del grupo de pacientes sanos que fue de  $111.1 \pm 9.1$  gsu ( $p < 0.001$ ).

**Conclusión:** La autofluorescencia (AF) es efectiva para la detección temprana de daño en la retina en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sin retinopatía diabética.

**Palabras clave:** *diabetes, retinopatía, angiografía, autofluorescencia, detección.*



## II. ABSTRACT

**Objective:** To determine whether autofluorescence is useful for early detection of retinal damage in patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus.

**Materials and methods:** Prospective, descriptive, cross-sectional and observational study in eyes of patients with diabetes mellitus 2 (DM2) and healthy patients, performed at the Retina Department of the Hospital Civil de Culiacan and Buena Vista Sinaloa I.A.P. between June 2021 and October 2022. Autofluorescence photographs of the macular area were taken and the average pixel intensity (API) was measured using Python software, and then the difference between the API of both groups was compared.

**Results:** Forty eyes of 20 patients with DM2 and 40 of 20 healthy patients were included. The mean average pixel intensity (API) in autofluorescence (AF) photographs of the macular area of the retina in the DM2 patient group was  $132.5 \pm 2.2$  gray scale units (gsu), as opposed to the healthy patient group which was  $111.1 \pm 9.1$  gsu ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Autofluorescence (AF) is effective for early detection of retinal damage in patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy.

**Keywords:** *diabetes, retinopathy, angiography, autofluorescence, screening.*

### III. REVISIÓN DE LITERATURA

#### 1.- Definición de diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizado por niveles elevados de glucosa en sangre causados por insuficiencia en la acción o la secreción de la insulina, o ambas. Los niveles elevados de glucosa de manera crónica se asocian con daño a órganos y tejidos específicos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Existen diversos tipos de diabetes; sin embargo, la mayoría cae dentro de los dos tipos principales: diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. La diabetes mellitus tipo 1 es causada por una deficiencia absoluta de la secreción de insulina, y la tipo 2 es debido a una combinación de resistencia a la insulina y una respuesta inadecuada en la secreción de esta misma.<sup>1</sup>

#### 2.- Diagnóstico de diabetes mellitus

En 1997, la ADA (Asociación Americana de Diabetes) y la OMS (Organización Mundial de la Salud) determinaron criterios diagnósticos para diabetes mellitus: glucemia basal en plasma igual o superior a 126 mg/dl, glucemia al azar en plasma igual o superior a 200 mg/dl con síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polifagia, polidipsia), glucemia en plasma igual o superior a 200 mg/dl a las 2 horas de una carga oral de glucosa de 75 gramos.<sup>2</sup>

#### 3.- Epidemiología de diabetes mellitus

Mundialmente, existen 415 millones de personas con diabetes mellitus, y se estima que para el año 2040 existan 642 millones. El número de personas con este padecimiento se ha cuadruplicado en los últimos 30 años, convirtiéndose en la novena causa de muerte. Aproximadamente 1 de cada 11 personas adultas la padecen, siendo China e India los epicentros de esta enfermedad.<sup>3</sup> En México es el principal problema de salud, siendo uno de los primeros 10 países con la mayor prevalencia (11.5 millones de personas con diabetes mellitus). Parte del problema es el incremento en la prevalencia de enfermedades o entidades asociadas al desarrollo de la diabetes, como lo es la obesidad, la cual tuvo un incremento del 20.9% al 32.4% de 1994 a 2012.<sup>4</sup> Además, factores como un estilo de vida sedentario, comidas

con alta densidad calórica y el envejecimiento de la población han propiciado un aumento en la epidemia de diabetes mellitus que existe.<sup>3</sup>

En cuanto a la carga económica que esta enfermedad representa para un país como México, el incremento en los costos de los servicios de salud para el tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles, la necesidad de incrementar la inversión pública, la falta de protección financiera de los usuarios de los servicios de salud, y la importancia de cambios en la distribución de los recursos de salud han dado raíz a una gran preocupación en la toma de decisiones para una mejor atención a esta problemática de salud pública. Las inversiones en los sistemas de salud para tratar enfermedades crónico degenerativas deben incluir no solamente el manejo de estas mismas, sino también de sus complicaciones como la nefropatía y la retinopatía diabética.<sup>5</sup>

#### 4.- Complicaciones de la diabetes mellitus

La diabetes puede causar anomalías en la retina (retinopatía diabética), riñones (nefropatía diabética), y sistema nervioso (neuropatía diabética). También es un factor de riesgo mayor para presentar enfermedades cardiovasculares.<sup>6</sup>

#### 5.-Definición de retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) es una de las complicaciones más significativas de la DM y crea una enfermedad visual progresiva en la población adulta que se caracteriza por el deterioro de los vasos retinianos.<sup>7</sup> Usualmente no presenta síntomas en sus estadios iniciales, pero van apareciendo e incrementándose con el tiempo de evolución de esta misma. Típicamente inicia con cambios microscópicos en los capilares de la retina, siendo los microaneurismas la primera anomalía detectable en la exploración clínica. Estos microaneurismas son distensiones locales de los capilares, los cuales pueden causar hemorragias intrarretinianas al momento de romperse.<sup>6</sup> Los mecanismos de la pérdida de visión relacionada con la RD incluyen la hemorragia vítrea, el desprendimiento traccional de retina por retinopatía diabética proliferativa, el desarrollo de una membrana fibrovascular en el vítreo y el edema macular.<sup>8</sup>

La fisiopatología de esta enfermedad está determinada por el aumento crónico de la glucosa intracelular, que determina la activación de cuatro vías metabólicas principales: la de la diacilglicerol-proteína quinasa, la de los productos finales de glicación avanzada (AGE) y la de los receptores de AGE, la del sorbitol y la de la hexosamina. Esta respuesta metabólica aberrante conduce a un daño celular que implica a todos los elementos de la retina con la consiguiente disfunción microvascular, apoptosis neuronal y una respuesta inflamatoria anormal con activación de las células gliales.<sup>9</sup>

#### 6.- Epidemiología de la retinopatía diabética

Esta complicación de la diabetes, la retinopatía diabética, es una de las principales causas de ceguera a nivel mundial. De los 415 millones de personas con diabetes a nivel mundial, una tercera parte tienen datos de retinopatía, y de estos, una tercera parte se encuentra en un estadio severo con altas posibilidades de pérdida visual significativa, definida como retinopatía diabética no proliferativa severa, o proliferativa, o edema macular diabético (EMD). De 1990 a 2010, esta patología se encontró como la quinta causa más común de ceguera prevenible. Los factores de riesgo más importantes desde el punto de vista clínico para la progresión hacia la pérdida de visión son la duración de la diabetes, la hiperglucemia y la hipertensión.<sup>10</sup>

De las personas que padecen diabetes mellitus por menos de 5 años raramente tienen datos de retinopatía diabética; sin embargo, 27% y 71-90% de los que han padecido esta enfermedad por 5-10 años y por más de 10 años, respectivamente, tienen algún grado de retinopatía. Después de los 20-30 años de evolución, la incidencia aumenta al 95%.<sup>2</sup>

#### 7.- Clasificación de la retinopatía diabética

La gravedad de la enfermedad se clasifica como retinopatía diabética no proliferativa leve cuando aparecen los primeros microaneurismas en la retina. Con el tiempo, el edema de la retina y los exudados duros son seguidos por el aumento de la permeabilidad de las paredes capilares. Este estado de la retinopatía se denomina retinopatía diabética no proliferativa moderada. Sin embargo, si las anomalías mencionadas aparecen en la zona de visión central (mácula), se denomina maculopatía diabética. A medida que la retinopatía avanza, los vasos

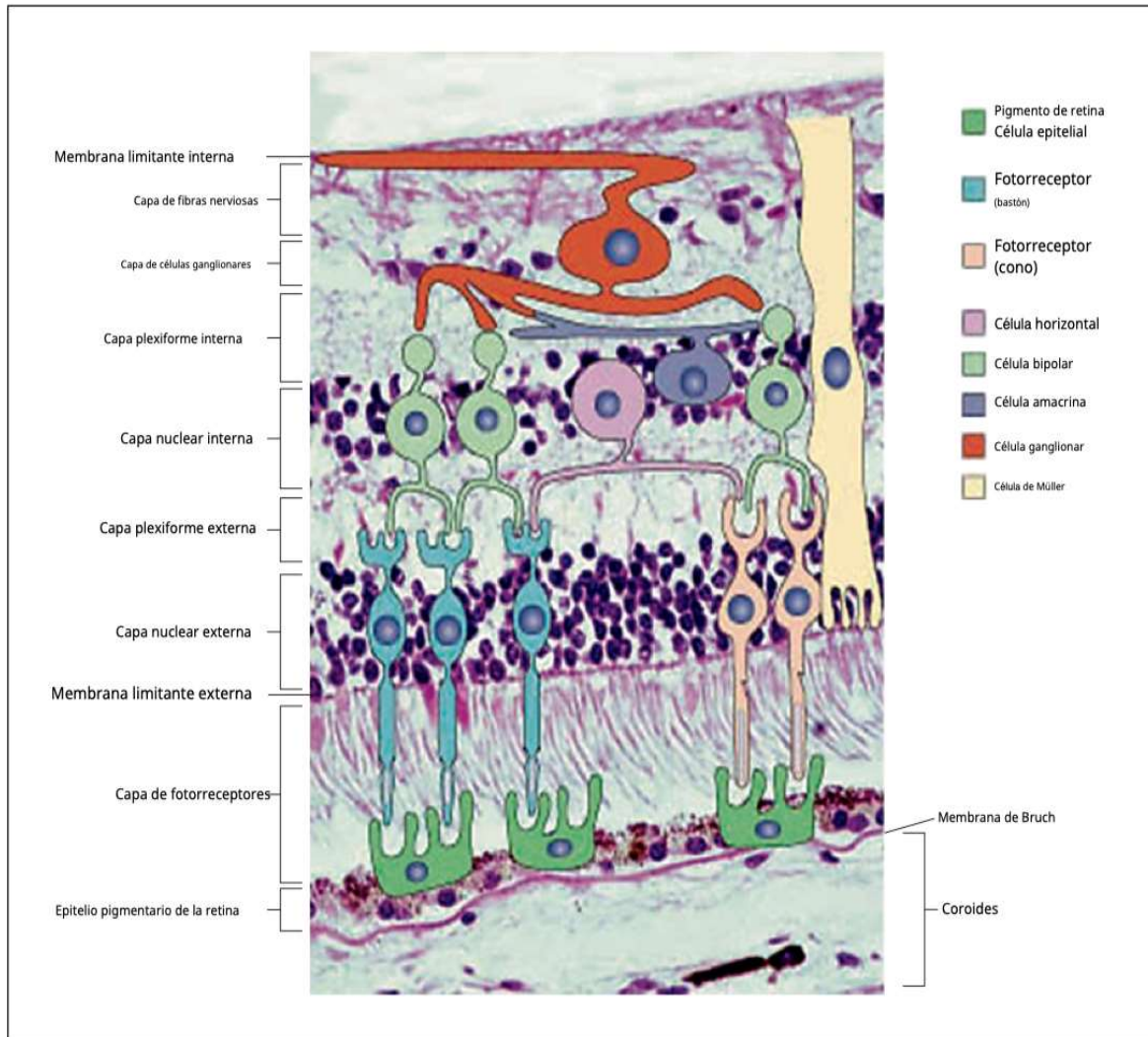
sanguíneos se obstruyen, lo que provoca microinfartos en la retina. Estos microinfartos se denominan exudados blandos. Cuando se encuentra un número significativo de hemorragias intrarretinianas, exudados blandos o anomalías microvasculares intrarretinianas, el estado de la retinopatía se define como retinopatía diabética no proliferativa severa. La retinopatía diabética no proliferativa severa puede convertirse rápidamente en retinopatía diabética proliferativa cuando la falta de oxígeno provoca el desarrollo de nuevos vasos frágiles, denominado neovascularización, que es un estado grave que pone en peligro la visión. La retinopatía diabética proliferativa puede causar una pérdida repentina de la agudeza visual o incluso una ceguera permanente debido a una hemorragia vítrea o a un desprendimiento traccional de la retina.<sup>6</sup>

El edema macular diabético se definió por la presencia de exudados duros en presencia de microaneurismas y hemorragias dentro de un diámetro de disco del centro foveal. El edema macular clínicamente significativo es el espectro más severo del edema macular diabético, y se definió por la presencia de edema dentro de 500  $\mu\text{m}$  del centro foveal. La prevalencia de esta entidad entre los pacientes con diabetes de tipo 1 se situó entre el 4,2 y el 7,9 %, y en los pacientes con diabetes de tipo 2, entre el 1,4 y el 12,8 %.<sup>10</sup>

## 8.- Anatomía de la retina

Para hablar de cómo diagnosticar la retinopatía diabética, primero tenemos que hablar sobre la retina y sus diferentes estructuras anatómicas (Figura 1). La retina es una fina y delicada lámina de tejido transparente dividida en nueve capas: segmentos externo e interno de fotorreceptores (bastones y conos), membrana limitante externa, capa nuclear externa, capa plexiforme externa, capa nuclear interna, capa plexiforme interna, capa de células ganglionares, capa de fibras nerviosas y membrana limitante interna. Por debajo de los fotorreceptores se encuentra el epitelio pigmentario de la retina (EPR). Las células del EPR contribuyen a nutrir la retina neurosensorial externa suprayacente, facilitando la difusión de nutrientes desde la coroides y la eliminación de segmentos de fotorreceptores de desecho o desgastados. La membrana basal del EPR comprende la porción cuticular (capa interna) de la membrana de Bruch. El resto de la membrana de Bruch se compone de una zona colágena

interna, elastina central, una zona colágena externa y la membrana basal de la coriocapilar. La membrana de Bruch separa la retina y el EPR de la coroides subyacente.<sup>11</sup>



**Figura 1. Anatomía de la retina.** Microfotografía de las capas de la retina con un diagrama de las células retinianas. Modificado de Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal Anatomy and Pathology. Dev Ophthalmol 2016.

## 9.- Diagnóstico de la retinopatía diabética

El diagnóstico tanto de la retinopatía diabética en cualquiera de sus estadios, como del edema macular diabético, se basa en la exploración clínica oftalmológica de la retina por medio de oftalmoscopia directa o indirecta, documentando además los hallazgos con estudios paraclínicos de imagen.<sup>12</sup>

Diversas modalidades de imagen son de gran utilidad en la detección, la clasificación, el tratamiento y el seguimiento de los diferentes estadios de la retinopatía diabética y el edema macular diabético. La fotografía estereográfica en color, la angiografía con fluoresceína (FAG) y la tomografía de coherencia óptica (OCT) han sido el estándar de oro para la obtención de imágenes de la retinopatía diabética durante años. Además de estas herramientas, las tecnologías más nuevas están ganando validación y popularidad, como la autofluorescencia del fondo de ojo (AF).<sup>13</sup>

La fluorescencia es el término para referirse a ciertas moléculas excitadas por la luz de una determinada longitud de onda que emiten luz a longitudes de onda más largas. Puede ser inducida por algunas sustancias exógenas, como los fármacos con fluoresceína, o de forma endógena por algunas moléculas estructurales, denominada autofluorescencia. La lipofuscina, principal fluoróforo responsable de la autofluorescencia del fondo de ojo en el EPR, contiene los productos de la degradación oxidativa de los ácidos grasos, el retinoide y algunas proteínas, lo que da lugar a los productos de la fagocitosis del segmento externo de los fotorreceptores, también aceptados como indicador del estrés oxidativo.<sup>14</sup>

El uso de la angiografía con fluoresceína (FAG) se describió por primera vez en 1961 y fue introducida por Gass en 1967. Ha sido el estándar de oro para evaluar las alteraciones vasculares que se producen en los diferentes estadios de la RD. Dichas alteraciones se han evaluado de forma sistemática y se ha desarrollado un sistema de clasificación para evaluar la gravedad de determinadas características, como la pérdida y dilatación capilar, el tamaño de la zona avascular foveal (FAZ), las anomalías arteriolas y otras características basadas en la observación de los angiogramas por parte del grupo ETDRS.<sup>15</sup>

La FAG permite la visualización de esta luz emitida por moléculas fluorescentes, y permite valorar áreas de retina no perfundida, fuga vascular, anomalías microvasculares, y neovascularizaciones.<sup>12</sup> Consiste en la inyección de un material fluorescente intravenoso, el

cual alcanzará la circulación de la retina en un corto tiempo. Está compuesta de varias fases: la fase temprana o coroidea, la fase arterial, la arteriovenosa temprana, arteriovenosa tardía, y la fase de recirculación.<sup>2</sup>

Con los angiogramas tradicionales se pueden visualizar de 30 a 40 grados de la retina en una sola fotografía, y con los avances más modernos en técnicas y cámaras de fondo de ojo se ha logrado capturar hasta 150-200 grados de visualización de la retina (cámaras de campo ultra-amplio).<sup>12</sup>

La OCT se basa en la reflectividad óptica y es capaz de obtener imágenes del grosor y la estructura de la retina produciendo imágenes transversales y tridimensionales de la retina central. Se utiliza ampliamente porque proporciona una evaluación objetiva y cuantitativa del edema macular, a diferencia de la subjetividad de la evaluación clínica del fondo de ojo, que los oftalmólogos realizan habitualmente.<sup>16</sup>

La AF es un método de imagen novedoso que permite el mapeo topográfico de la distribución de la lipofuscina en el EPR, así como de otros fluoróforos que pueden aparecer en enfermedades de la retina externa y el espacio subretiniano. Clásicamente, la AF utiliza luz azul para la excitación de fluoróforos, y luego recoge las emisiones dentro de un espectro preestablecido para formar un mapa de brillo que refleja la distribución de la lipofuscina; además, puede utilizar otras longitudes de onda de excitación para detectar fluoróforos adicionales, como la melanina con autofluorescencia con luz infrarroja.<sup>17</sup>

La acumulación excesiva de gránulos de lipofuscina en el compartimento lisosomal de las células del EPR representa una vía patológica común en varias enfermedades hereditarias de la retina, incluida la degeneración macular asociada a la edad. Las imágenes de AF han demostrado ser útiles para la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos, el diagnóstico, la correlación fenotipo-genotipo, la identificación de marcadores predictivos de la progresión de la enfermedad y el seguimiento de nuevas terapias. Además, ofrecen información que va más allá de la obtenida por los métodos de imagen convencionales, como la fotografía del fondo de ojo, la angiografía con fluoresceína y la tomografía de coherencia óptica. Su valor clínico, unido a su naturaleza sencilla, eficiente y no invasiva, es cada vez más apreciado. Las imágenes de AF muestran la distribución espacial de la intensidad de la señal para cada píxel en valores de gris (valores arbitrarios, 0-255). Los valores bajos de los píxeles (oscuros,



hipo autofluorescencia) ilustran intensidades bajas, y los valores altos de los píxeles (brillantes, hiper autofluorescencia) ilustran intensidades altas. La distribución topográfica de la AF en los ojos normales demuestra un patrón consistente: la cabeza del nervio óptico suele aparecer oscura debido a la ausencia de EPR, los vasos de la retina se asocian con una señal reducida debido a la absorción por la sangre, en la zona macular la señal se reduce en la fovea debido a la absorción por el pigmento lúteo. La señal en la zona parafoveal tiende a ser mayor, pero sigue presentando una intensidad relativamente reducida en comparación con la señal de fondo difusa en zonas retinianas más periféricas. Al evaluar una imagen de AF, debe reconocerse cualquier desviación de un registro normal, y debe buscarse una causa potencial para los hallazgos anormales. En esencia, las señales anormales se derivan de un cambio en la cantidad o la composición de los fluoróforos en el citoplasma de las células del EPR o de la presencia de material absorbente o auto-fluorescente anterior al EPR. La identificación de las anomalías en las imágenes depende en gran medida de la calidad de la imagen registrada, ya que cualquier opacidad en el vítreo, el cristalino, la cámara anterior o la córnea puede afectar a la autofluorescencia detectada a nivel del EPR y la retina neurosensorial.<sup>18</sup>

#### 10.- Tratamiento de la retinopatía diabética

Los tratamientos para las complicaciones del edema macular diabético (EMD) y la retinopatía diabética proliferativa (RDP), que ponen en peligro la visión, han mejorado mucho en la última década. Sin embargo, se necesitan opciones terapéuticas adicionales que tengan en cuenta la patología asociada a los componentes vasculares, gliales y neuronales de la retina diabética. Los trabajos recientes indican que la diabetes afecta notablemente a la unidad neurovascular de la retina y a sus células vasculares, neuronales, gliales e inmunitarias interdependientes. Este conocimiento está conduciendo a la identificación de nuevas dianas y estrategias terapéuticas para prevenir o revertir la disfunción neuronal de la retina, las fugas vasculares, la isquemia y la angiogénesis patológica. Estos avances, junto con los enfoques que abarcan el potencial de la medicina preventiva o regenerativa, podrían proporcionar los medios para manejar mejor la RD, incluyendo el tratamiento en etapas tempranas y la adaptación más precisa de los tratamientos basados en las variaciones individuales de los pacientes.<sup>19</sup>

Aunque la retinopatía diabética puede tratarse eficazmente, sigue siendo la causa más común de ceguera adquirida entre las personas en edad laboral en el mundo industrializado. Con un tratamiento oportuno con láser y una terapia intravítrea contra el factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), la pérdida grave de visión por retinopatía diabética puede reducirse en un 90%. Sin embargo, dado que la retinopatía diabética temprana suele ser asintomática, la única vía para que los pacientes se presenten a tiempo es la detección temprana.<sup>20</sup> Tanto la detección temprana como el tratamiento del edema macular y la retinopatía proliferativa son esenciales para el mantenimiento de la agudeza visual. La fotocoagulación con láser es el tratamiento con sustento científico para la retinopatía diabética y el edema macular diabético. La recomendación de esta forma de tratamiento está basada en el estudio ETDRS, publicado en 1991. El objetivo de la fotocoagulación láser panretiniana para la retinopatía diabética proliferativa es la regresión de los vasos recién formados como consecuencia de la normalización de la presión parcial de oxígeno en las zonas avasculares periféricas de la retina.

El edema macular diabético clínicamente significativo se trata mediante la fotocoagulación focal con láser de los microaneurismas y capilares con fugas en la zona de la fovea. Las indicaciones de la vitrectomía, el tratamiento quirúrgico de la retinopatía diabética, incluyen la hemorragia vítrea no reabsorbente, la hemorragia subhialoidea, el desprendimiento de retina traccional y el edema macular traccional. Permite la eliminación del gel vítreo turbio y de los cordones y membranas fibrosas, la reposición adecuada de la retina y un tratamiento óptimo con fotocoagulación láser. Los glucocorticoides intravítreos se utilizan preferentemente para el tratamiento del edema macular diabético. Sus efectos antiangiogénicos y antiinflamatorios conducen a la estabilización de la barrera hemato-retiniana interna y también son beneficiosos contra la retinopatía diabética proliferativa. Los antagonistas del VEGF también pueden inhibir la proliferación y las fugas en el edema macular diabético.<sup>21</sup>

#### 11.- Seguimiento y pronóstico en la retinopatía diabética

La Federación Internacional de Diabetes aconseja que las personas con diabetes y sin retinopatía se sometan a exámenes oculares periódicos cada uno o dos años. Una vez que se

desarrolla la RD, la frecuencia de las evaluaciones debe aumentar en función de la gravedad de la retinopatía y del nivel de control de los factores sistémicos.<sup>22</sup>

Las directrices actuales de detección de la retinopatía diabética recomiendan un examen de retina en los diabéticos de tipo 1 a los 5 años del diagnóstico y, a partir de entonces, al menos anualmente. Los pacientes con diabetes de tipo 2 deben ser examinados inmediatamente en el momento del diagnóstico y, posteriormente, al menos una vez al año. Las pacientes con diabetes gestacional no corren riesgo de desarrollar retinopatía diabética y no requieren exámenes oftalmológicos, mientras que las pacientes con diabetes que quedan embarazadas tienen un mayor riesgo de progresión de la retinopatía y deben someterse a exámenes oculares en el primer trimestre y al año después del parto.<sup>20</sup>

El Estudio de Retinopatía Diabética (DRS, por sus siglas en inglés) demostró que el riesgo de pérdida visual grave en personas con RD proliferativa se redujo en un 50% a los dos y cinco años con la panfotocoagulación retiniana. Sin embargo, incluso con tratamiento, la progresión de la RD proliferativa y el desarrollo de nuevas complicaciones pueden seguir produciéndose en los casos graves. La duración de la diabetes parece ser un factor clave para el desarrollo y la progresión de la RD, independientemente del control glucémico. El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ha demostrado que un control glucémico riguroso retrasa el desarrollo y la progresión de la RD.<sup>22</sup>

## 12.- Autofluorescencia como método de detección temprana y no invasiva

Como ya se mencionó, la autofluorescencia de fondo de ojo (AF) tiene un gran valor clínico y una ventaja sobre los demás estudios convencionales debido a que es sencilla, eficiente y no invasiva.<sup>18</sup>

La AF es un método no invasivo para el diagnóstico y el seguimiento de diversas enfermedades de la retina y la coroides, como la degeneración macular asociada a la edad, las distrofias hereditarias del fondo de ojo y la coroiditis, que proporciona información sobre la fisiopatología y la progresión de la enfermedad basándose en la cantidad de fluorescencia y la distribución de los fluoróforos, especialmente la lipofuscina, en el EPR. En una imagen de AF

normal, la foveola aparece hipofluorescente debido a la presencia de luteína y zeaxantina en las células de los conos.<sup>14</sup>

En un estudio llevado a cabo en personas sanas, de todas las edades, se encontró que los valores cuantitativos de autofluorescencia incrementaban con la edad. Además, también se encontró variaciones según la raza (mayor para blancos y menor para negros y asiáticos), y con el sexo (mayor en mujeres).<sup>23</sup>

Se sabe que la DM induce la inflamación y estrés oxidativo al alterar la permeabilidad vascular. Muchos estudios en la literatura informan que la RD y el EMD causan hiperautofluorescencia en las imágenes de AF debido a la mayor cantidad de lipofuscina y a la menor cantidad de luteína y zeaxantina.<sup>14</sup> En la RD, la lipofuscina contiene numerosas moléculas compuestas principalmente por productos de peroxidación de lípidos y proteínas y podría utilizarse como indicador del daño oxidativo en la retina. Así, la acumulación de lipofuscina refleja el daño metabólico en el EPR causado por la enfermedad.<sup>24</sup> Aunque la AF es emitida predominantemente por componentes de la lipofuscina, otros fluoróforos, como la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH), la flavina adenina dinucleótido (FAD), los AGE, así como el colágeno y la elastina del tejido conectivo, pueden contribuir a la AF. Los productos finales de glicación avanzada (AGE) son de especial interés en relación con la RD. Se generan en un proceso no enzimático, denominado reacción de Maillard, que se produce en menor grado de forma natural en todos los tipos de células del cuerpo humano y aumenta durante el envejecimiento. La hiperglucemia en los sujetos diabéticos conduce a una mayor formación y acumulación de AGE en varios tejidos.<sup>25</sup>

Existe una correlación directa entre la presencia de hiper autofluorescencia en la fovea y el grosor macular, y una correlación indirecta con la sensibilidad retiniana fue documentada en EMD al usar AF convencional con luz azul. También se observó una disminución de las áreas hiper autofluorescentes después de tratamiento con anti VEGF y esteroides. Esas áreas hiper autofluorescentes en la fovea se consideran biomarcadores de inflamación en el EMD.<sup>9</sup>

Por lo anteriormente mencionado, la AF tiene un gran potencial como tamizaje y método de diagnóstico para la detección temprana de daño en la retina de personas con diabetes mellitus (retinopatía diabética).

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Es la autofluorescencia útil para la detección temprana de daño en la retina en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sin retinopatía diabética?

## V. JUSTIFICACIÓN

En nuestro país y en nuestro medio, la diabetes mellitus es el principal problema de salud y uno de los principales motivos de consulta en nuestros hospitales. Además, las complicaciones micro y macrovasculares que generan dicha enfermedad son causa de una alta tasa de morbilidad y mortalidad en nuestra población.

Por lo expuesto anteriormente, es necesario de intervenciones públicas de salud que generen una detección y tratamiento oportuno y adecuado tanto de la enfermedad como de sus complicaciones.

En la actualidad el estándar de oro para la detección temprana de retinopatía diabética es la angiografía con fluoresceína de la retina, estudio diagnóstico invasivo y costoso; además, de que no está exento de presentar complicaciones durante la realización del mismo.

En nuestro estudio se establece si la autofluorescencia de la retina, un estudio diagnóstico rápido, poco costoso, y no invasivo, es efectivo para la detección temprana de daño en la retina en personas con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

Actualmente en nuestro país existe poca evidencia sobre el uso de este método diagnóstico para detección temprana de retinopatía diabética, lo cual justifica nuestro estudio para saber si dicho método es efectivo para lograr la detección temprana de la retinopatía diabética de manera más accesible a la población.

Además, nuestro estudio contribuirá a que se realicen futuras investigaciones sobre el tema para ampliar el conocimiento y la detección temprana de patologías retinianas prevalentes en nuestra población.

## **VI. HIPÓTESIS**

La autofluorescencia es útil para la detección temprana de daño en la retina en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sin retinopatía diabética.

## **VII. OBJETIVOS**

### **7.1. Objetivo general**

- 7.1.1.** Determinar si la autofluorescencia es útil para la detección temprana de daño en la retina en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

### **7.2. Objetivos específicos**

- 7.2.1.** Identificar a pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que no presenten datos clínicos de retinopatía diabética en la exploración oftalmológica, y pacientes sanos sin patología retiniana.
- 7.2.2.** Realizar la toma de fotografías con autofluorescencia de fondo de ojo de dichos pacientes.
- 7.2.3.** Comparar las fotografías con autofluorescencia de fondo de ojo de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sin retinopatía diabética con aquellas de pacientes sanos.
- 7.2.4.** Analizar patrones y diferencias en las imágenes de autofluorescencia de dichos grupos para determinar si existe efectividad en la detección temprana de daño en la retina con el uso de este método.



## VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

### 8.1. Diseño del estudio

**Taxonomía del estudio:** Descriptivo, transversal, prospectivo y observacional.

**Tipo de estudio:** Prueba de tamizaje.

### 8.2. Universo del estudio

Se incluyeron 40 ojos de 20 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 20 ojos de pacientes sanos que acudieron al Departamento de Retina y vítreo del Hospital Civil de Culiacán y de Buena Vista Sinaloa I.A.P., en Culiacán, Sinaloa.

### 8.3. Lugar de realización

El presente estudio se realizó en las instalaciones del Departamento de Retina y vítreo del Hospital Civil de Culiacán y de Buena Vista Sinaloa I.A.P., en Culiacán, Sinaloa.

### 8.4. Periodo de tiempo de realización

Fecha de inicio: junio del 2021.

Fecha de término: octubre del 2022.

### 8.5. Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años.
- Ambos sexos.
- Que acepten y firmen consentimiento informado.

### 8.6. Criterios de exclusión

Grupo de sanos (sin diabetes mellitus tipo 2):

- Diagnóstico previo de cualquier enfermedad crónico-degenerativa.
- Antecedente de cirugía ocular.
- Antecedente de traumatismo ocular.
- Presencia de cicatriz corneal o de cualquier opacidad de medios que impida la toma de fotografía con autofluorescencia de manera adecuada.
- Presencia de neuropatía óptica de cualquier etiología.

- Presencia de retinopatía de cualquier etiología.

Grupo de enfermos (con diabetes mellitus tipo 2):

- Diagnóstico previo de cualquier otra enfermedad crónico-degenerativo que no sea diabetes mellitus tipo 2.
- Antecedente de cirugía ocular.
- Antecedente de traumatismo ocular.
- Presencia de opacidad corneal o de cualquier opacidad de medios ópticos que impida la toma de fotografía con autofluorescencia de fondo de ojo de manera adecuada.
- Presencia de neuropatía óptica de cualquier etiología.
- Presencia de retinopatía de cualquier etiología.

### **8.7. Criterios de eliminación**

- Ausencia de consentimiento informado firmado.
- Deseo de discontinuar participación en el estudio durante la realización del mismo.

### **8.8. Análisis estadístico**

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión a través de medias y desviaciones estándar para el caso de variables continuas, y frecuencias y proporciones en el caso de variables categóricas. Se utilizó el software estadístico IBM SPSS versión 27.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Se fijó la significancia en 5%.

### **8.9. Cálculo del tamaño de muestra**

Se analizaron fotografías con autofluorescencia de fondo de ojo de 40 ojos de 20 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin retinopatía diabética, y 40 ojos de 20 pacientes sanos.

### **8.10. Descripción general del estudio**

Se realizó una exploración oftalmológica completa, incluyendo toma de agudeza visual, exploración de segmento anterior y exploración de fondo de ojo, así como la toma de fotografía a color y con autofluorescencia del fondo de ojo con la cámara digital no midriática de fondo de ojo CLARUS 700 de Zeiss (ZEISS Inc., Oberkochen, Alemania) de cada uno de los ojos de los participantes al momento de la captación del mismo en el Departamento de Retina y vítreo del Hospital Civil de Culiacán y/o de Buena Vista Sinaloa I.A.P. en Culiacán, Sinaloa. En las

fotografías se marcó manualmente un área de 5.5 milímetros de diámetro entre las arcadas vasculares temporales de la retina (área macular) y se guardaron con una calidad de 512 x 512 píxeles, 16 bits, en escala de grises y en el formato “Tagged Image File Format” (.TIFF).

Posteriormente se analizaron con el software Python (Python Software Foundation, Long Beach, CA, EUA) y se midió la intensidad promedio de píxeles (IPP) en unidades de escala de grises (gsu, del inglés gray scale unit).

La efectividad se valoró con la diferencia que existe entre la IPP del área macular de las fotografías de autofluorescencia de ambos grupos.

**Captación de pacientes:** Se incluyeron 40 ojos de 20 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 20 ojos de pacientes sanos que acudieron al Departamento de Retina y vítreo del Hospital Civil de Culiacán y de Buena Vista Sinaloa I.A.P., en Culiacán, Sinaloa en el periodo comprendido entre junio del 2021 y octubre del 2022.

**Recolección de datos:** Se realizó una exploración oftalmológica completa, incluyendo exploración de fondo de ojo de los pacientes al momento de captación y la toma de la fotografía a color y con autofluorescencia de fondo de ojo.

**Maniobras de intervención:** Exploración oftalmológica completa con valoración de fondo de ojo y toma de fotografía a color y con autofluorescencia de fondo de ojo.

**Momento y frecuencia de las mediciones:** Al momento de la captación del paciente se realizó una única medición.

**Reporte y recolección de datos:** Terminado el análisis estadístico de los datos se procedió a realizar una interpretación de los resultados obtenidos y representación gráfica de los mismos.

### 8.11. Cuadro de definición operacional de variables

**Cuadro 1. Definición operacional de variables.**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la persona hasta el momento de inclusión en el estudio.	Cuantitativa	Continua
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Cualitativa	Nominal
Ojo	Órgano de la visión.	Cualitativa	Nominal
Agudeza visual	Capacidad del sistema de visión para percibir, detectar o identificar objetos especiales.	Cuantitativa	Continua
Cirugía ocular	Procedimiento quirúrgico realizado sobre el ojo.	Cualitativa	Nominal
Traumatismo ocular	Lesión del ojo por acciones mecánicas externas.	Cualitativa	Nominal
Enfermedad crónico-degenerativa	Enfermedad en la cual a función o la estructura de tejidos u órganos empeoran con el transcurso del tiempo.	Cualitativa	Nominal
Diabetes mellitus	Enfermedad metabólica crónica caracterizada por la glucosa en sangre elevada.	Cualitativa	Nominal
Opacidad corneal	Falta de claridad o transparencia del tejido corneal.	Cualitativa	Nominal

Neuropatía óptica	Enfermedad que afecta la correcta función del nervio óptico	Cualitativa	Nominal
Retinopatía	Enfermedad que afecta la correcta función de la retina	Cualitativa	Nominal
Retinopatía diabética	Es cuando se presenta una alteración en los vasos sanguíneos de la retina.	Cualitativa	Nominal
Pixel	Es la menor unidad homogénea en color que forma parte de una imagen digital.	Cuantitativa	Continua

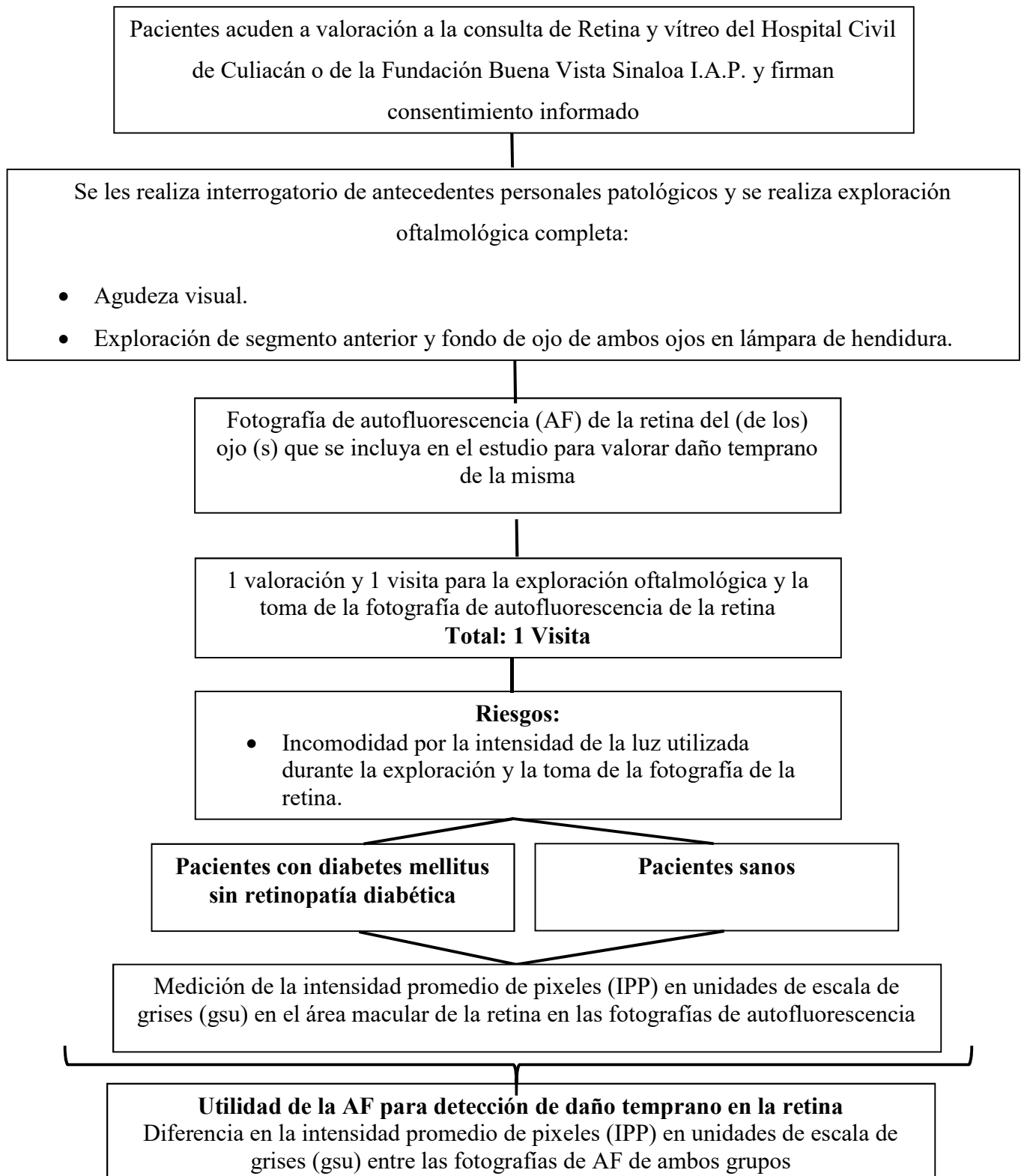
### 8.12. Estandarización de instrumentos de medición

Exploración oftalmológica: lámpara de hendidura S4OPTIK H5 Elite.

Exploración de fondo de ojo: lente Volk de 90D.

Toma de fotografías con autofluorescencia de fondo de ojo: cámara de fondo de ojo CLARUS 700 de Zeiss.

Análisis de las fotografías de autofluorescencia: software Python.



**Figura 2. Estrategia general del proyecto.**

### **8.13. Registro de protocolo en Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación**

El presente trabajo titulado “Evaluación de la autofluorescencia para detección temprana de daño en la retina en pacientes diabéticos sin retinopatía diabética” fue evaluado y aprobado por el COMITÉ DE INVESTIGACIÓN (REGISTRO: 19 CI 25 006 004) siendo presidente del comité el Dr. Saúl Armando Beltrán Ontiveros; el día 1 de junio de 2022 con número de aprobación 422.

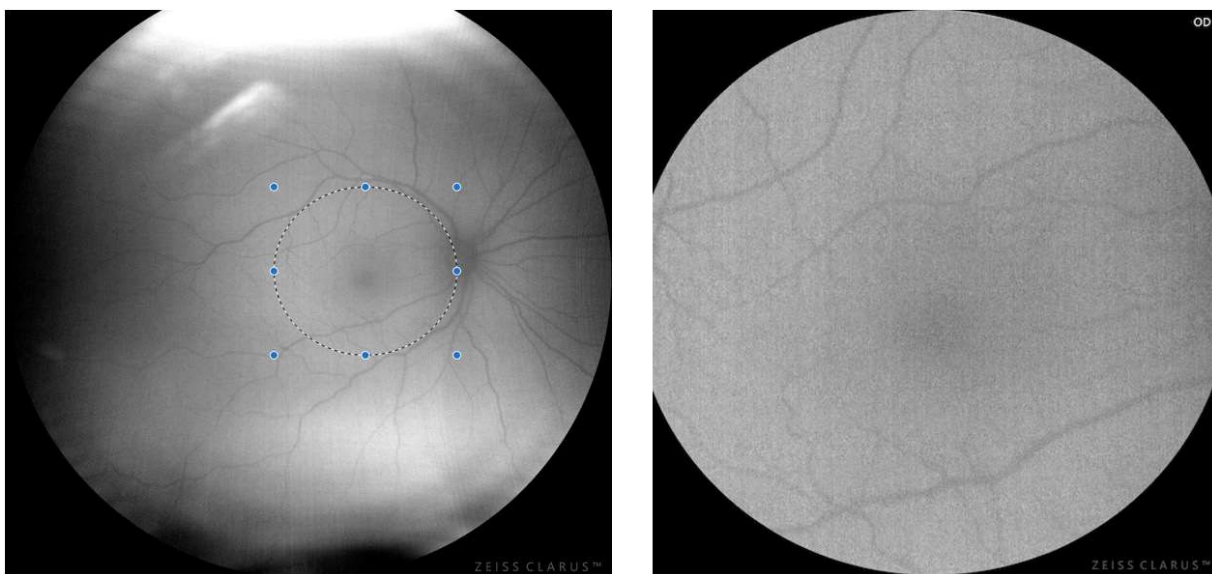
El presente trabajo titulado “Evaluación de la autofluorescencia para detección temprana de daño en la retina en pacientes diabéticos sin retinopatía diabética” fue evaluado y aprobado por el COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (Registro ante la comisión nacional de Bioética: CONBIOÉTICA-25-CEI-001-20180523) siendo presidenta del comité la Dra. Martha Elvia Quiñonez Meza; el día 2 de septiembre de 2022 con número de aprobación 103-2022.

## IX. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 80 ojos en total, 40 pertenecientes a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y 40 a pacientes sanos. Ninguno de los pacientes en el grupo con DM2 contaba con alguna otra enfermedad de base ni antecedente de importancia. Ninguno de los ojos de ambos grupos contaba con antecedentes de cirugías oculares, traumatismos o alteraciones en la exploración del segmento anterior ni posterior.

En el grupo de pacientes con DM2, la media de la edad fue de  $54.2 \pm 11.5$  (rango, 38-72) años, mientras que en el grupo de sanos fue de  $35.2 \pm 10.8$  (rango, 20-56) años ( $p < 0.001$ ). El número de pacientes masculinos en el grupo con DM2 fue de 16 (40%) y femeninos fueron 24 (60%), mientras que en el grupo de sanos fueron 22 (55%) y 18 (45%), respectivamente ( $p = 0.263$ ).

La media de la intensidad promedio de píxeles (IPP) en las fotografías de autofluorescencia (AF) del área macular de la retina en el grupo de pacientes con DM2 fue de  $132.5 \pm 2.2$  unidades de escala de grises (gsu), a diferencia del grupo de pacientes sanos que fue de  $111.1 \pm 9.1$  gsu ( $p < 0.001$ ) (Tabla 2) (Figura 3 y 4).



**Figura 3. Fotografía de AF representativa.** Delimitación del área macular en fotografía de autofluorescencia (AF) de la retina.



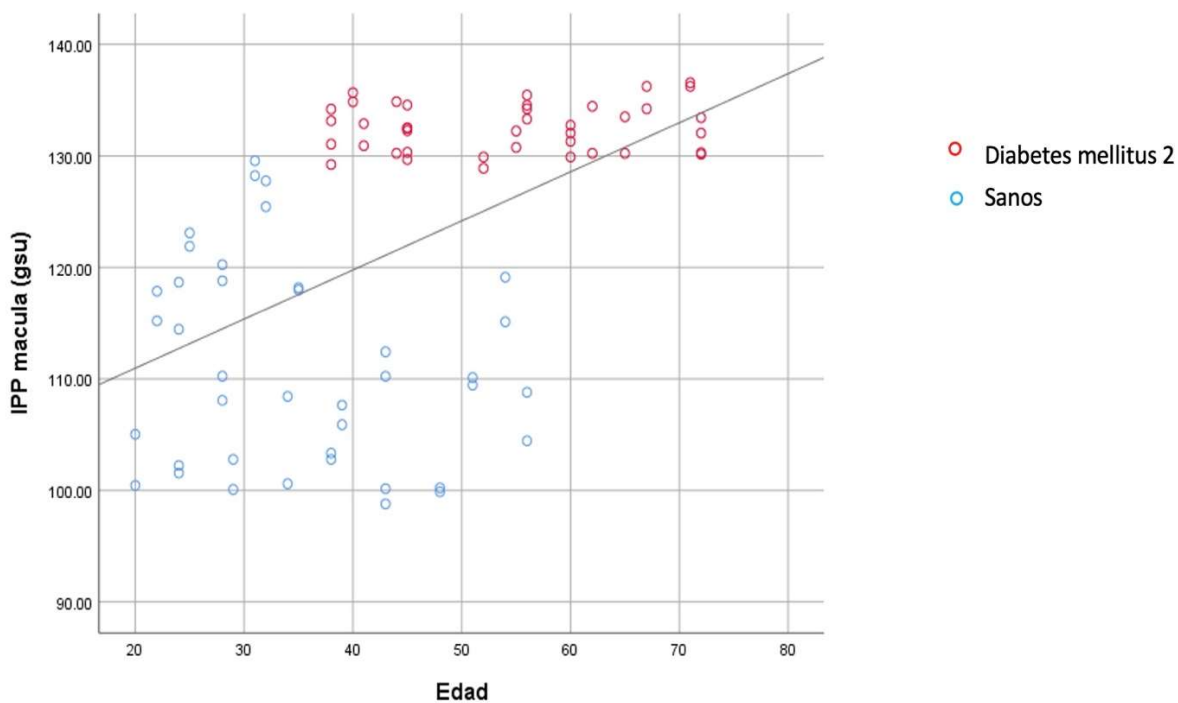
**Cuadro 2. Comparación de las variables y resultados entre pacientes con diabetes mellitus 2 y pacientes sanos.**

	Diabetes mellitus 2 (n=40)	Sanos (n=40)	<i>p</i>
Edad	54.2 ±11.5	35.2±10.8	<0.001
Sexo			0.263
Masculino (n=38)	16 (40%)	22 (55%)	
Femenino (n=42)	24 (60%)	18 (45%)	
IPP (gsu)	132.5±2.2	111.1±9.1	<0.001

Los resultados se presentan en medias ± desviación estándar y frecuencias absolutas (porcentajes).

†IPP: intensidad promedio de pixeles.

††gsu: *gray scale unit* (unidad de escala de grises, en inglés).



**Figura 4. Gráfico de dispersión de los resultados.** Correlación de la IPP entre pacientes con diabetes mellitus 2 y pacientes sanos.

## X. DISCUSIÓN

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizado por niveles elevados de glucosa en sangre causados por insuficiencia en la acción o la secreción de la insulina, o ambas. Los niveles elevados de glucosa de manera crónica se asocian con daño a órganos y tejidos específicos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.<sup>1</sup>

Mundialmente, existen 415 millones de personas con diabetes mellitus, y se estima que para el año 2040 existan 642 millones.<sup>3</sup> En México es el principal problema de salud, siendo uno de los primeros 10 países con la mayor prevalencia.<sup>4</sup>

La diabetes puede causar anormalidades en la retina (retinopatía diabética), riñones (nefropatía diabética), y sistema nervioso (neuropatía diabética). También es un factor de riesgo mayor para presentar enfermedades cardiovasculares.<sup>6</sup>

La retinopatía diabética (RD) es una de las complicaciones más significativas de la DM y crea una enfermedad visual progresiva en la población adulta que se caracteriza por el deterioro de los vasos retinianos.<sup>7</sup> Esta enfermedad está determinada por el aumento crónico de la glucosa intracelular, que determina la activación de cuatro vías metabólicas principales: la de la diacilglicerol-proteína quinasa, la de los productos finales de glicación avanzada (AGE) y la de los receptores de AGE, la del sorbitol y la de la hexosamina. Esta respuesta metabólica aberrante conduce a un daño celular que implica a todos los elementos de la retina con la consiguiente disfunción microvascular, apoptosis neuronal y una respuesta inflamatoria anormal con activación de las células gliales.<sup>9</sup>

Diversas modalidades de imagen son de gran utilidad en la detección, la clasificación, el tratamiento y el seguimiento de los diferentes estadios de la retinopatía diabética y el edema macular diabético. La fotografía estereográfica en color, la angiografía con fluoresceína (FAG) y la tomografía de coherencia óptica (OCT) han sido el estándar de oro para la obtención de imágenes de la retinopatía diabética durante años. Además de estas herramientas, las tecnologías más nuevas están ganando validación y popularidad, como la autofluorescencia del fondo de ojo (AF).<sup>13</sup> La AF es un método de imagen novedoso que permite el mapeo topográfico de la distribución de la lipofuscina en el EPR, así como de otros fluoróforos que pueden aparecer en

enfermedades de la retina externa y el espacio subretiniano.<sup>17</sup> Las imágenes de AF han demostrado ser útiles para la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos, el diagnóstico, la correlación fenotipo-genotipo, la identificación de marcadores predictivos de la progresión de la enfermedad y el seguimiento de nuevas terapias. Su valor clínico, unido a su naturaleza sencilla, eficiente y no invasiva, es cada vez más apreciado.<sup>18</sup>

En un estudio llevado a cabo en personas sanas, de todas las edades, se encontró que los valores cuantitativos de autofluorescencia incrementaban con la edad. Además, también se encontraron variaciones según la raza (mayor para blancos y menor para negros y asiáticos), y con el sexo (mayor en mujeres).<sup>23</sup>

Se sabe que la DM induce la inflamación y estrés oxidativo al alterar la permeabilidad vascular. Muchos estudios en la literatura informan que la RD y el EMD causan hiperautofluorescencia en las imágenes de AF debido a la mayor cantidad de lipofuscina y a la menor cantidad de luteína y zeaxantina.<sup>14</sup> En la RD, la lipofuscina contiene numerosas moléculas compuestas principalmente por productos de peroxidación de lípidos y proteínas y podría utilizarse como indicador del daño oxidativo en la retina.<sup>24</sup> Aunque la AF es emitida predominantemente por componentes de la lipofuscina, otros fluoróforos, como la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH), la flavina adenina dinucleótido (FAD), los AGE, así como el colágeno y la elastina del tejido conectivo, pueden contribuir a la AF. La hiperglucemia en los sujetos diabéticos conduce a una mayor formación y acumulación de AGE en varios tejidos.<sup>25</sup>

En nuestro estudio encontramos significancia estadística ( $p < 0.001$ ) al comparar los promedios de la IPP de las imágenes de autofluorescencia del área macular entre sujetos con diabetes mellitus tipo 2 sin retinopatía diabética ( $132.5 \pm 2.2$  gsu), y sujetos sanos ( $111.1 \pm 9.1$  gsu). Resultados similares fueron encontrados por Sedat Özmen et al., quienes encontraron una IPP promedio de  $168.32 \pm 37.18$  gsu en pacientes diabéticos y  $152.27 \pm 30.39$  gsu en pacientes sanos ( $p = 0.014$ ).

Estos hallazgos nos hablan de que existe un daño a nivel celular, detectable de manera temprana en la retina de pacientes con DM2, a pesar de no tener hallazgos clínicos de retinopatía diabética.

## **XI. CONCLUSIONES**

El análisis de las fotografías reveló que en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sin retinopatía diabética, existen alteraciones significativas en la autofluorescencia a comparación con el grupo de pacientes sanos.

Por lo tanto, la autofluorescencia es efectiva para la detección temprana de daño en la retina en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sin retinopatía diabética.

## **XII. LIMITACIONES DEL PROYECTO**

1. La media de edad entre los pacientes de ambos grupos muestra una diferencia estadísticamente significativa, lo cual pudiera deberse a la mayor incidencia y prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en personas de mayor edad; sin embargo, esto pudiera sesgar los resultados de nuestro estudio.
2. Necesidad de más estudios para determinar la naturaleza exacta del daño temprano en la retina detectado con autofluorescencia en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

### **XIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;1(37):81-90.
2. Prado-Serrano A, Guido-Jiménez MA, Camas-Benitez JT. Prevalencia de retinopatía diabética en población mexicana. *Rev Mex Oftalmol* 2009;83(5):261-6.
3. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(2):88-98.
4. Bello-Chavolla OY, Rojas-Martinez R, Aguilar-Salinas CA, Hernández-Avila M. Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. *Nutr Rev* 2017;75(1):4-12.
5. Arredondo A, Orozco E, Alcalde-Rabanal J, Navarro J, Azar A. Retos sobre la carga epidemiológica y económica para diabetes e hipertensión en México. *Rev Saúde Pública* 2018;52:23.
6. Kauppi T, Kalesnykiene V, Kamarainen JK, Lensu L, Sorri I, Raninen A, et al. The diaretdb1 diabetic retinopathy database and evaluation protocol. *BMVC* 2007; (1):1-10.
7. Qureshi I, Ma J, Abbas Q. Recent development on detection methods for the diagnosis of diabetic retinopathy. *Symmetry* 2019;11(6):749.
8. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2011;30(5):343-58.
9. Vujosevic S, Toma C, Nucci P, Brambilla M, De Cillà S. Quantitative color fundus autofluorescence in patients with diabetes mellitus. *J Clin Med* 2021;10(1):48.
10. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)* 2015;2(1):1-25.
11. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal anatomy and pathology. *Dev Ophthalmol* 2016;55:7-17.

12. Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, Cho M, D'Amico DJ, Kiss S. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. *Retina* 2012;32(4):785-91.
13. Cicinelli MV, Cavalleri M, Brambati M, Lattanzio R, Bandello F. New imaging systems in diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2019;56(9):981-94.
14. Özmen S, Ağca S, Doğan E, Aksoy NÖ, Çakır B, Sonalcan V, et al. Evaluation of fundus autofluorescence imaging of diabetic patients without retinopathy. *Arq Bras Oftalmol* 2019;82:412-6.
15. Soares M, Neves C, Marques IP, Pires I, Schwartz C, Costa MÂ, et al. Comparison of diabetic retinopathy classification using fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol* 2017;101(1):62-8.
16. Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(1):80-1.
17. Yung M, Klufas MA, Sarraf D. Clinical applications of fundus autofluorescence in retinal disease. *Int J Retin Vitreol* 2016;2(1):1-25.
18. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina* 2008;28(3):385-409.
19. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI insight* 2017;2(14).
20. Skaggs JB, Zhang X, Olson DJ, Garg S, Davis RM. Screening for diabetic retinopathy: strategies for improving patient follow-up. *N C Med J* 2017;78(2):121-3.
21. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(5):75.
22. Perais J, Agarwal R, Hogg R, Lawrenson JG, Evans JR, Takwoingi Y, et al. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;(11).

23. Greenberg JP, Duncker T, Woods RL, Smith RT, Sparrow JR, Delori FC. Quantitative fundus autofluorescence in healthy eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(8):5684-93.
24. Calvo-Maroto AM, Esteve-Taboada JJ, Pérez-Cambrodí RJ, Madrid-Costa D, Cerviño A. Pilot study on visual function and fundus autofluorescence assessment in diabetic patients. *J Ophthalmol* 2016;2016.
25. Schmidt J, Peters S, Sauer L, Schweitzer D, Klemm M, Augsten R, et al. Fundus autofluorescence lifetimes are increased in non-proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2017;95(1):33-40.



## **XIV. ANEXOS**

### **14.1. Perspectivas**

Con los resultados de este estudio se pretende aumentar el conocimiento actual sobre la retinopatía diabética, sobre todo sobre su tamizaje y detección temprana, de una manera más rápida, sencilla y accesible.

### **14.2. Aspectos éticos**

El protocolo fue sometido para evaluación y aprobación por parte del Comité de Investigación y por el comité de ética del Centro de Investigación y Ciencias de la Salud (CIDOCS) del Hospital Civil de Culiacán para la aprobación y firma del consentimiento informado para salvaguardar la dignidad, derecho y seguridad de los involucrados.

El número de registro del protocolo de investigación ante el Comité de Ética en Investigación del CIDOCS es: **103-2022.**

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para la investigación médica en seres humanos, el principio incorporado en esta declaración es que los médicos deben promover y garantizar la salud, el bienestar y los derechos de sus pacientes, incluidos los que participan en la investigación médica. El conocimiento y la conciencia del médico deben depender del desempeño de este deber, basado en el principio de que toda investigación médica debe apegarse a normas éticas que promuevan y aseguren el respeto a todos los seres humanos y protejan su salud y derechos individuales. Debe entenderse que cualquier estudio médico en humanos debe realizarse solo cuando la importancia de su objetivo supere los riesgos y costos para los participantes del estudio, además de proteger la privacidad y confidencialidad de las personas que participan en la encuesta y la seguridad de su información personal.

Conforme a la declaración de Helsinki el consentimiento informado en la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante posterior a recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de interés, afiliación a instituciones del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas de la investigación, de igual manera el participante debe saber que tiene derecho a participar o no en la

investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin represalias. También plantea el asegurarse que el individuo ha comprendido la información proporcionada.

En la fracción VII del artículo 2 de la Ley General de Salud se establece que el derecho a la protección de la salud tiene como finalidad, entre otras, el desarrollo de la enseñanza y la investigación científica y tecnológica para la salud.

### **Justificación del estudio**

En nuestro país y en nuestro medio, la diabetes mellitus es el principal problema de salud y uno de los principales motivos de consulta en nuestros hospitales. Además, las complicaciones micro y macrovasculares que generan dicha enfermedad son causa de una alta tasa de morbilidad y mortalidad en nuestra población.

Por lo expuesto anteriormente, es necesario de intervenciones públicas de salud que generen una detección y tratamiento oportuno y adecuado tanto de la enfermedad como de sus complicaciones.

En la actualidad el estándar de oro para la detección temprana de retinopatía diabética es la angiografía con fluoresceína de la retina, estudio diagnóstico invasivo y costoso; además, de que no está exento de presentar complicaciones durante la realización del mismo.

Nuestro estudio busca establecer si la autofluorescencia de la retina, un estudio diagnóstico rápido, poco costoso, y no invasivo, es efectivo para la detección temprana de daño en la retina en personas con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

Actualmente en nuestro país existe poca evidencia sobre el uso de este método diagnóstico para detección temprana de retinopatía diabética, lo cual justifica nuestro estudio para saber si dicho método es efectivo para lograr la detección temprana de la retinopatía diabética de manera más accesible a la población.

Además, nuestro estudio puede contribuir a que se realicen futuras investigaciones sobre el tema para ampliar el conocimiento y la detección temprana de patologías retinianas prevalentes en nuestra población.

### **Impacto en la población que participa en la investigación**

Debido a la alta incidencia y prevalencia de diabetes mellitus en la población, la retinopatía diabética es una entidad muy frecuente e incapacitante, ya que puede afectar a cualquier edad y nivel socioeconómico.

Los pacientes diagnosticados con retinopatía diabética presentan baja visual y en algunos casos llega a ser incapacitante, afectando su calidad de vida. Este estudio beneficiará a la población ya que valora un posible método de detección temprana.

### **Pertinencia científica en el diseño y conducción del estudio**

La presente investigación surge de la necesidad de establecer un método eficaz y no invasivo para la detección temprana de la retinopatía diabética para los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, ya que el estándar de oro en la actualidad para detección de retinopatía diabética es la angiografía con fluorescencia, el cual es un método invasivo y costoso. Con este estudio se pretende ofrecer una alternativa al demostrar la efectividad de la autofluorescencia para la detección de daño temprano en la retina.

Este estudio pretende evaluar la eficacia de la autofluorescencia para la detección de daño temprano en la retina y así ofrecer este como método de detección y tamizaje de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus.

El conocimiento obtenido mediante esta investigación será para publicación de tesis y publicado a manera de artículo, con la finalidad de dar a conocer a la comunidad médica los hallazgos obtenidos.

### **Nivel de riesgo**

De acuerdo a lo estipulado por la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (publicado en el Diario Oficial de la Federación el 24 febrero de 2014), el Artículo 17 considera riesgo de investigación como la posibilidad de que los sujetos de investigación resulten perjudicados como resultado de la investigación inmediata o diferida.

Esta investigación se considera un estudio con riesgo mínimo ya que incluyen en estos los estudios prospectivos que utilizan datos de procedimientos de examen físico o psicológico de rutina para el diagnóstico o tratamiento.

## **Beneficios**

Los beneficios obtenidos de esta investigación son saber si una técnica de imagen de la retina, no invasiva y poco costosa, es útil para la detección temprana de daño en la retina en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus.

Los pacientes afectados con diabetes mellitus se beneficiarán ya que podrán realizare un estudio diagnóstico rápido y no invasivo para la detección de daño en la retina de manera temprana y evitar la progresión de la retinopatía diabética, en caso de presentarla.

El aporte a los conocimientos sería establecer un nuevo método diagnóstico y de tamizaje para la retinopatía diabética.

## **Riesgos**

Los riesgos a los que será expuesto nuestro paciente son mínimos, ya que solo se pretende realizar una exploración oftalmológica completa de rutina, además se agregará la toma de una fotografía de autofluorescencia de la retina con cámara de fondo de ojo.

El riesgo por la exploración oftalmológica y la toma de la fotografía de autofluorescencia de la retina es la molestia o incomodidad ocasionada por la exposición del ojo del paciente a una fuente de luz con intensidad de moderada a intensa; sin embargo, esta no posee el potencial de causar daño visual.

El paciente no tendrá afectación económica, ya que el uso del equipo durante su revisión no le generará ningún costo adicional.

## **Población vulnerable**

Los pacientes con retinopatía diabética son pacientes en cualquier rango de edad; sin embargo, la mayor prevalencia se encuentra en pacientes entre los 20 y 64 años de edad.

## **Conflictos de interés**

Se declara no tener conflictos de interés.

## **Confidencialidad**

La identidad e información de los participantes no será compartida, se mantendrá confidencial y solo los investigadores tendrán acceso a verla. Todo será resguardado en los archivos de los médicos involucrados.

### 14.3. Vaciamiento de los datos

Fecha	Nombre	Edad	Sexo	DM	Ojo	Ant Cx Ocular	Ant trauma	AVMC	BMCP	FO	IPP macula (gsu)
08-Sep-22	AFGQ	55	0	1	1	0	0	1	0	0	132.22
08-Sep-22	AFGQ	55	0	1	0	0	0	1	0	0	130.76
08-Sep-22	AMCC	34	0	0	1	0	0	1	0	0	108.44
08-Sep-22	AMCC	34	0	0	0	0	0	1	0	0	100.6
09-Sep-22	ACCC	60	1	1	1	0	0	1	0	0	131.3
09-Sep-22	ACCC	60	1	1	0	0	0	1	0	0	132.76
12-Sep-22	CAGC	28	0	0	1	0	0	1	0	0	120.24
12-Sep-22	CAGC	28	0	0	0	0	0	1	0	0	118.8
13-Sep-22	NJCC	31	1	0	1	0	0	1	0	0	129.56
13-Sep-22	NJCC	31	1	0	0	0	0	1	0	0	128.23
14-Sep-22	ATRV	38	1	1	1	0	0	1	0	0	134.2
14-Sep-22	ATRV	38	1	1	0	0	0	1	0	0	133.15
14-Sep-22	KAGM	45	0	1	1	0	0	1	0	0	129.67
14-Sep-22	KAGM	45	0	1	0	0	0	1	0	0	132.54
17-Sep-22	AJGM	62	1	1	1	0	0	1	0	0	134.45
17-Sep-22	AJGM	62	1	1	0	0	0	1	0	0	130.23
19-Sep-22	EJGF	39	0	0	1	0	0	1	0	0	105.89
19-Sep-22	EJGF	39	0	0	0	0	0	1	0	0	107.65
20-Sep-22	MACQ	43	0	0	1	0	0	1	0	0	110.23
20-Sep-22	MACQ	43	0	0	0	0	0	1	0	0	112.43
20-Sep-22	MEMG	52	0	1	1	0	0	1	0	0	129.9
20-Sep-22	MEMG	52	0	1	0	0	0	1	0	0	128.89
22-Sep-22	TJCC	67	1	1	1	0	0	1	0	0	134.23
22-Sep-22	TJCC	67	1	1	0	0	0	1	0	0	136.23
24-Sep-22	EMGC	72	1	1	1	0	0	1	0	0	130.28
24-Sep-22	EMGC	72	1	1	0	0	0	1	0	0	133.43
24-Sep-22	PGP	22	1	0	1	0	0	1	0	0	117.87
24-Sep-22	PGP	22	1	0	0	0	0	1	0	0	115.2
24-Sep-22	JJGM	25	0	0	1	0	0	1	0	0	123.09
24-Sep-22	JJGM	25	0	0	0	0	0	1	0	0	121.89
24-Sep-22	WGP	35	0	0	1	0	0	1	0	0	118.18
24-Sep-22	WGP	35	0	0	0	0	0	1	0	0	117.98
24-Sep-22	EGR	45	1	1	1	0	0	1	0	0	134.56
24-Sep-22	EGR	45	1	1	0	0	0	1	0	0	132.25
27-Sep-22	MGA	56	1	1	1	0	0	1	0	0	134.23

27-Sep-22	MGA	56	1	1	0	0	0	1	0	0	135.45
27-Sep-22	EGO	71	0	1	1	0	0	1	0	0	136.23
27-Sep-22	EGO	71	0	1	0	0	0	1	0	0	136.56
28-Sep-22	EGC	54	1	0	1	0	0	1	0	0	119.12
28-Sep-22	EGC	54	1	0	0	0	0	1	0	0	115.12
28-Sep-22	HCG	48	0	0	1	0	0	1	0	0	100.23
28-Sep-22	HCG	48	0	0	0	0	0	1	0	0	99.89
30-Sep-22	FMG	32	1	0	1	0	0	1	0	0	127.76
30-Sep-22	FMG	32	1	0	0	0	0	1	0	0	125.45
30-Sep-22	DGMO	29	1	0	1	0	0	1	0	0	100.09
30-Sep-22	DGMO	29	1	0	0	0	0	1	0	0	102.78
01-Oct-22	MGP	44	0	1	1	0	0	1	0	0	130.23
01-Oct-22	MGP	44	0	1	0	0	0	1	0	0	134.87
01-Oct-22	RGMG	56	1	1	1	0	0	1	0	0	134.54
01-Oct-22	RGMG	56	1	1	0	0	0	1	0	0	133.31
01-Oct-22	EMGP	43	1	0	1	0	0	1	0	0	98.78
01-Oct-22	EMGP	43	1	0	0	0	0	1	0	0	100.16
01-Oct-22	LGMG	72	0	1	1	0	0	1	0	0	132.04
01-Oct-22	LGMG	72	0	1	0	0	0	1	0	0	130.15
01-Oct-22	KCG	65	0	1	1	0	0	1	0	0	130.23
01-Oct-22	KCG	65	0	1	0	0	0	1	0	0	133.51
01-Oct-22	PEGO	24	0	0	1	0	0	1	0	0	114.45
01-Oct-22	PEGO	24	0	0	0	0	0	1	0	0	118.67
03-Oct-22	FMG	28	1	0	1	0	0	1	0	0	108.08
03-Oct-22	FMG	28	1	0	0	0	0	1	0	0	110.24
03-Oct-22	ACQ	38	1	1	1	0	0	1	0	0	131.05
03-Oct-22	ACQ	38	1	1	0	0	0	1	0	0	129.23
03-Oct-22	PAG	60	1	1	1	0	0	1	0	0	129.9
03-Oct-22	PAG	60	1	1	0	0	0	1	0	0	132.04
10-Oct-22	YCG	56	0	0	1	0	0	1	0	0	104.45
10-Oct-22	YCG	56	0	0	0	0	0	1	0	0	108.8
10-Oct-22	JAG	51	1	0	1	0	0	1	0	0	110.12
10-Oct-22	JAG	51	1	0	0	0	0	1	0	0	109.45
11-Oct-22	JMO	40	1	1	1	0	0	1	0	0	134.85
11-Oct-22	JMO	40	1	1	0	0	0	1	0	0	135.67
11-Oct-22	MMC	38	1	0	1	0	0	1	0	0	103.34
11-Oct-22	MMC	38	1	0	0	0	0	1	0	0	102.78
11-Oct-22	OPG	20	0	0	1	0	0	1	0	0	100.45
11-Oct-22	OPG	20	0	0	0	0	0	1	0	0	105.03

13-Oct-22	CMG	24	0	0	1	0	0	1	0	0	102.23
13-Oct-22	CMG	24	0	0	0	0	0	1	0	0	101.56
13-Oct-22	CPG	41	0	1	1	0	0	1	0	0	132.89
13-Oct-22	CPG	41	0	1	0	0	0	1	0	0	130.91
15-Oct-22	HGA	45	1	1	1	0	0	1	0	0	130.32
15-Oct-22	HGA	45	1	1	0	0	0	1	0	0	132.45

#### 14.4. Codificación de los datos

CODIFICACIÓN	
Sexo	0= Masculino 1= Femenino
DM (diabetes mellitus 2)	0= Ausencia 1= Presencia
Ojo (lateralidad)	0= Derecho 1= Izquierdo
Ant Cx Ocular (cirugía ocular previa)	0= No 1= Sí
Ant Trauma (trauma ocular previo)	0= No 1= Sí
AVMC (agudeza visual mejor corregida)	1= 20/20 a 20/40 2= 20/40 a 20/80 3= 20/80 a 20/400 4= Cuenta dedos 5= Movimiento de manos 6= Percepción de luz 7= No percepción de luz
BMCP (biomicroscopía)	0= Normal 1= Anormal
FO (fondo de ojo)	0= Normal 1= Anormal

## **XV. SIGLAS Y ABREVIACIONES**

ADA: Asociación Americana de Diabetes.

AF: autofluorescencia.

AGE: productos finales de glicación avanzada.

DM2: diabetes mellitus tipo 2.

EMD: edema macular diabético.

EPR: epitelio pigmentario de la retina.

FAG: angiografía con fluoresceína.

FAZ: zona avascular foveal.

GSU: gray scale unit (unidad de escala de grises, en inglés)

IPP: intensidad promedio de píxeles.

OCT: tomografía de coherencia óptica.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

RD: retinopatía diabética.

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.