

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA SALUD

HOSPITAL CIVIL DE CULIACÁN

SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES



“Patrones de autofluorescencia del fondo de ojo en el edema macular diabético”

Tesis para obtener el grado de especialista en:

OFTALMOLOGÍA



Investigador principal: EL C. DR. RUBÉN DE JESÚS MEDELLÍN BULBARELA

DR. EFRAÍN ROMO GARCÍA

Director de Tesis

DR. FELIPE DE JESÚS PERAZA GARAY

Asesor Estadístico

DR. EDGAR DEHESA LÓPEZ

Asesor metodológico

CULIACÁN DE ROSALES, SINALOA, MÉXICO A 23 DE ENERO DE 2017

Dr. Edgar Dehesa López
Subdirector de Investigación

Dr. Carlos Fernando Corona Sapien
Subdirector de Enseñanza

Dr. Efraín Romo García
Jefe de Servicio Oftalmología

Investigador Responsable
Dr. Rubén de Jesús Medellín Bulbarela
Residente de Oftalmología de Tercer año

Director de Tesis
Dr. Efraín Romo García
Cirujano Oftalmólogo Sub-especialista en Retina.
Jefe de Servicio de Oftalmología

Asesor Estadístico
D.C. Felipe de Jesús Peraza Garay

Asesor Metodológico
Dr. Edgar Dehesa López
Médico Internista con Sub-especialidad en Nefrología – Doctor en Ciencias
Médicas
Subdirector de Investigación

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres quienes desde pequeño me han contagiado el amor por la medicina y sobre todo por la oftalmología. Ellos han sido la inspiración más grande que he tenido para escoger esta especialidad y estoy más que convencido que elegí adecuadamente. Sus acciones y decisiones han llevado mi vida por un camino que sin duda volvería a recorrer con los buenos y malos momentos.

Doy gracias a mis profesores que desde el primer día me recibieron con los brazos abiertos en este hospital y comenzaron a compartir sus enseñanzas conmigo. También agradezco a mis compañeros y amigos porque también de ellos aprendí cosas buenas y malas, acciones o conductas a aplicar o no en mi vida y mis amigos fueron como una segunda familia para mí a pesar de estar tan lejos de casa.

Por último, doy gracias a la fuerza creadora que conocemos como Dios, que me permitió existir desde que los elementos contenidos en el polvo de estrellas reaccionaron de tal manera que dieron origen a la vida en este planeta. Te agradezco a ti Dios, por permitirme existir y estudiar esta especialidad.

INDICE

I. RESUMEN	7
II. MARCO TEORICO	8
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
IV. JUSTIFICACIÓN	21
V. OBJETIVO GENERAL	22
VI. OBJETIVOS ESPECIFICOS	22
VII. MATERIAL Y METODOS	23
7.1 Diseño del estudio	23
7.2 Universo del estudio	23
7.3 Lugar y periodo de realización	23
7.4 Criterios de inclusión	24
7.5 Criterios de exclusión	24
7.6Criterios de eliminación	24
7.7 Análisis estadístico	25
7.8 Calculo de tamaño de muestra	25
7.9 Descripción general del estudio	25
7.10 Definición operacional de variable	28
7.11 Estandarización de instrumentas de medición	29
7.12 Descripción general de procedimientos	30
VIII. ASPECTOS ETICOS	31
IX.- RECURSOS Y FINANCIAMIENTO	32
X.- RESULTADOS	33
XI.- DISCUSIÓN	38
XII.- CONCLUSIONES	41
XIII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
XIV.- FIGURAS	45
XV.- ANEXOS	48

I) RESUMEN

Título: “Patrones de autofluorescencia del fondo de ojo en el edema macular diabético”

Introducción: La principal causa de pérdida visual en pacientes diabéticos es el edema macular diabético (EMD), la evaluación de autofluorescencia ha adquirido importancia en la valoración de otras patologías maculares, sin embargo, falta evidencia para describir los patrones presentes en el EMD.

Objetivo: Describir los patrones de autofluorescencia del fondo de ojo (AFO) que se encuentren en pacientes con EMD y determinar si los cambios en los patrones de autofluorescencia tienen correlación con la severidad del caso.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal, prospectivo, de octubre del 2014 a julio del 2016, evaluando los patrones de AFO en pacientes diagnosticados con EMD. Los datos categóricos se describen con frecuencias y porcentajes y los numéricos con medias y desviación estándar. Para comparar la MAVC entre los patrones se utilizó un ANOVA de 1 vía. El análisis se realizó en SPSS v22 un valor de $p < .05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados: Los patrones de AFO en orden de frecuencia fueron: multiple spot 50% (n=132), quístico 17.4% (n=46), normal 14.4% (n=38), irregular 9.8% (n=26), difuso 4.5% (n=12) y single spot 3.8% (n=10). Se observó una diferencia significativa ($p = .000$) entre el patrón de AFO y MAVC; la peor MAVC fue en el patrón quístico con un promedio de 0.71 ± 0.18 logMAR viéndose menos afectada en el patrón normal con un promedio de 0.26 ± 0.13 .

Conclusiones: Los patrones de AFO en pacientes con EMD tienen relación con la severidad de cada caso de acuerdo con la MAVC. Este examen podría usarse como auxiliar para valorar la severidad de cada paciente. Se requiere de un estudio multicéntrico para estandarizar este estudio ya que la introducción del mismo a la oftalmología es relativamente reciente y su uso aún es limitado debido a los pocos equipos disponibles.

Palabras clave: Autofluorescencia, edema macular diabético, retina.

II) MARCO TEORICO

1.- INTRODUCCION

El edema macular diabético (EMD) es la mayor causa de pérdida visual en el paciente diabético^{1,2}. Aproximadamente el 14% de los diabéticos padecen EMD, y la incidencia a 10 años del EMD en pacientes con Diabetes Mellitus 2 (DM2) de reciente diagnóstico es de aproximadamente del 20%^{3,4}.

El estándar de oro para el diagnóstico del EMD sigue siendo el examen del fondo de ojo bajo midriasis farmacológica en la lámpara de hendidura⁵. Recientemente, la tomografía por coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés) ha probado ser un método válido para la detección temprana del EMD y su uso se ha convertido en un nuevo estándar de oro morfológico en la práctica clínica diaria y en ensayos clínicos aleatorizados⁶⁻⁸.

La autofluorescencia del fondo de ojo (AFO) es un nuevo estudio que se ha estado usando en mayor medida en la evaluación de la degeneración macular relacionada a la edad y de distrofias maculares⁹⁻¹². La AFO se cree que proviene de la lipofuscina en las células del epitelio pigmentario de la Retina (EPR), reflejando de esta forma algunos aspectos de la función e integridad del EPR^{11,12}. En el área macular, la señal de la AFO se ve reducida en la fovea debido a la absorción de la misma por el pigmento luteínico, mientras que en el área parafoveolar se observa relativamente incrementado, aun así se aprecia reducido cuando se compara con la señal difusa del fondo en las áreas más periféricas de la Retina.

La AFO ha mostrado una sensibilidad del 81% y una especificidad del 69% al detectar edema macular cistoide, ofreciendo una técnica rápida y no invasiva en el estudio de esta enfermedad¹³. El edema macular cistoide es una característica común en diferentes enfermedades de la Coroides y la Retina. También es una complicación común del EMD. Aún no se han identificado de

manera eficiente los patrones que nos puede mostrar un estudio de AFO en el EMD.

2.- RETINOPATÍA DIABÉTICA Y EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO.

La prevalencia de la diabetes está aumentando debido a la mayor sobrevivencia y el cambio en el estilo de vida de la población, llegando incluso a más del 10% en algunos países. Después de 20 años, 90% de los casos de diabetes tipo 1 y 60% del tipo 2, tendrán alguna forma de retinopatía y de ellas, 5% requerirá de tratamiento para evitar una ceguera irreversible ¹⁴.

La retinopatía diabética es la tercera causa de ceguera irreversible en el mundo, pero la primera en personas de edad productiva (16 a 64 años) en países en vías de desarrollo, generando grandes pérdidas económicas ¹⁴. Por esto, es urgente desarrollar Programas Nacionales para la detección temprana de una retinopatía. El riesgo de pérdida visual y ceguera se reduce con un control metabólico estable, una detección precoz y un tratamiento adecuado. Un examen periódico y el tratamiento de retinopatía no eliminan todos los casos de pérdida visual, pero reduce considerablemente el número de pacientes ciegos por esta patología.

No afecta la visión hasta etapas muy tardías, por lo cual, es necesaria la educación temprana del paciente para no descuidar sus controles sanitarios, evitando con ello alteraciones irreversibles que llevan a la ceguera.

La retinopatía diabética se puede clasificar como retinopatía diabética no proliferativa y retinopatía diabética proliferativa, siendo la segunda más severa que la primera, así como su principal diferencia es la ausencia o la proliferación de neovasos respectivamente, esto debido a la isquemia que conlleva la evolución natural de la patología.

Dentro de las manifestaciones más importantes de ambos tipos de retinopatía diabética se encuentra el edema macular diabético (EMD) que compromete severamente la agudeza visual del paciente, debido a esto, su diagnóstico oportuno es importante para evitar mayor pérdida visual. El diagnóstico del EMD es principalmente por observación del fondo de ojo mediante la lámpara de hendidura.

2.1 PATOGENESIS DE LA RETINOPATÍA DIABETICA

La causa exacta de la enfermedad microvascular que produce la diabetes es aún desconocida. Se cree que la exposición a estados de hiperglicemia por tiempos prolongados provoca una serie de cambios bioquímicos y fisiológicos que finalmente causan daño endotelial. Entre los cambios vasculares específicos de la vasculatura retiniana se encuentran la pérdida de pericitos y engrosamiento de la membrana basal, esto favorece la oclusión de los capilares y la falta de perfusión retiniana, así como descompensación de función de la barrera endotelial, lo que lleva a extravasación de suero y por consiguiente edema retiniano.

Se han correlacionado varias anormalidades hematológicas y bioquímicas en la patogénesis, severidad y prevalencia de esta enfermedad, entre las cuales se encuentran: adhesión plaquetaria aumentada, agregación eritrocitaria aumentada, lípidos séricos anormales, fibrinólisis deficiente, niveles anormales de hormona de crecimiento humano, mala regulación de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés), anomalías de la viscosidad de la sangre.

A pesar de todo esto, el rol de estas anomalías ya sea de manera individual o en conjunto en la patogénesis de la retinopatía diabética no está bien definido¹⁵.

2.2 RETINOPATIA DIABETICA NO PROLIFERATIVA

La retinopatía diabética es la enfermedad de la Retina de origen vascular más común. Es la causa principal de ceguera en adultos entre la tercera y sexta décadas de la vida. El riesgo de retinopatía diabética está relacionada a varios factores, incluyendo el tiempo de evolución de la diabetes y los niveles de glucosa que el paciente maneja, esto refleja si el paciente ha estado bien o mal controlado durante el tiempo de evolución de su padecimiento. Otros factores, como hipertensión arterial sistémica con poco apego al tratamiento y por consiguiente mal controlada, dislipidemias, estados de sobrecarga de líquido intravascular, enfermedad renal, anemia, embarazo y cirugía intraocular pueden agravar el riesgo y la severidad de la retinopatía diabética. La retinopatía diabética no proliferativa es la forma más común de la enfermedad¹⁶.

Dentro de los síntomas que presentan con retinopatía diabética no proliferativa no tienen síntomas, o si los llegan a tener son mínimos durante la fase preclínica, antes de que los cambios vasculares en la retina sean oftalmoscópicamente visibles. De hecho, los pacientes no suelen manifestar síntoma alguno hasta que comienzan con pérdida de agudeza visual debido al edema macular diabético.

2.3 RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA

La retinopatía diabética proliferativa es una fase avanzada de la retinopatía diabética, que se caracteriza por la proliferación de neovasos en el disco óptico, retina o iris como resultado de una isquemia retiniana difusa. Las complicaciones más frecuentes son las siguientes: hemorragia vítrea, proliferación fibrovascular, desprendimiento de retina traccional y glaucoma neovascular.

Los pacientes pueden encontrarse asintomáticos o referir desde miodesopsias hasta pérdida aguda de la agudeza visual, esto debido a hemorragias vítreas. También pueden presentar ataques agudos de glaucoma debido a la proliferación de neovasos en el iris y el ángulo iridocorneal, provocando un glaucoma neovascular ¹⁶.

El riesgo de que se presenta la retinopatía proliferativa está relacionado a la extensión de la isquemia retiniana. El VEGF se manifiesta de manera exagerada y provoca neovascularización del disco óptico, la retina y el iris, cuando el VEGF se manifiesta es debido a una isquemia retiniana severa. Este factor es un péptido angiogénico y su expresión aumenta con la hipoxia de la retina. En consecuencia, los niveles de VEGF disminuyen notablemente después de una panfotocoagulación exitosa de la retina ¹⁶.

2.4 EDEMA MACULAR DIABÉTICO

El edema retiniano que involucra la macula y provoca un compromiso visual importante debido a la permeabilidad alterada de la vasculatura de la retina. El diagnóstico de EMD se realiza mediante valoración del polo posterior media la observación del fondo de ojo con lámpara de hendidura usando lupas de contacto.

En la valoración se debe poner especial atención a la presencia y localización de engrosamiento de la retina en relación a la fóvea, presencia y localización de exudados y presencia de edema macular cistoide.

La fluorangiografía retiniana es útil para demostrar alteración en la función de la barrera hematorretiniana, mostrando fuga a nivel de los capilares. Sin embargo, la angiografía no debe usarse para evaluar la presencia de edema macular, el diagnóstico se debe hacer principalmente con la valoración del fondo de ojo mediante la lámpara de hendidura. El hecho de que exista fuga no siempre se asocia a un engrosamiento del área macular.

El EMD puede manifestarse como un engrosamiento retiniano difuso o focalizado, con o sin exudados. Hay dos categorías de EMD, Focal y Difuso, aunque estas dos categorías pueden coexistir.

El EMD Focal se caracteriza por áreas de fuga de fluoresceína localizadas de lesiones capilares específicas, puede estar asociado a anillos de exudados duros derivados de las lipoproteínas plasmáticas que emanan de los microaneurismas. La reabsorción del fluido da como resultado la precipitación de residuos lipídicos en la capa plexiforme externa y en ocasiones por debajo de la retina neurosensitiva. Estos residuos son los depósitos blanco-amarillentos denominados exudados duros.

El EMD Difuso se caracteriza por alteraciones de los capilares retinianos de gran extensión y que se asocian a extravasación masiva debido a la rotura extensiva de la membrana hematorretiniana y en muchas ocasiones se observa edema macular cistoide

El tratamiento consiste en modificaciones al estilo de vida y procedimientos medico/quirúrgicos. Dentro de los cambios del estilo de vida se encuentran el control de la glucemia, control de la hipertensión arterial, control de dislipidemias, modificación de la dieta, ejercicio, ajuste del índice de masa corporal, así como dejar de fumar. Dentro del tratamiento médico/quirúrgico encontramos la fotocoagulación con láser de argón ¹⁷, aplicación intravítrea de triamcinolona o terapia antiangiogénica (bevacizumab o ranibizumab) ^{18,19}, la vitrectomía se puede realizar cuando se sospecha alguna tracción del vítreo sobre el área macular ²⁰.

2.5 PREVALENCIA DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA EN MEXICO

En un estudio realizado en conjunto por la Asociación Mexicana de Retina, la Sociedad Mexicana de Oftalmología y la Asociación Panamericana de Oftalmología en once centros de la República Mexicana se observó una prevalencia de la retinopatía diabética del 31.6%, el 22% presentaban retinopatía diabética no proliferativa de leve a moderada, el 3.7% retinopatía no proliferativa severa, el 2% proliferativa temprana y el 3.7% proliferativa avanzada. El 5.86% presentaban edema macular clínicamente significativo. La proporción de retinopatía diabética varió de 14.24% en pacientes con cinco años o menos de evolución, hasta 33.26% en pacientes con más de 30 años de evolución ²¹.

3.- LA AUTOFLUORESCENCIA EN EL FONDO DE OJO Y SUS BASES.

La fluorescencia es la capacidad de ciertas moléculas para emitir luz de una longitud de onda mayor cuando son estimuladas por una luz de longitud de onda menor. Autofluorescencia se le denomina a la capacidad de ciertos elementos propios de cierta estructura, en este caso de la retina, para emitir fluorescencia al exponerse a un estímulo luminoso.

Los patólogos suelen trabajar mucho con la autofluorescencia, por ejemplo, al observar a los macrófagos a través de un filtro de luz azul cobalto, ellos pueden observar la autofluorescencia de estas células.

3.1 LIPOFUSCINA: EL ORIGEN DE LA AUTOFLUORESCENCIA

La Lipofuscina (LF) es un pigmento que se almacena en las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR). El acumulo de este pigmento es consecuencia del envejecimiento de las células del EPR. Por otra parte, existe el denominado “ceroides” que es un pigmento en esencia igual a la lipofuscina pero que solo se manifiesta bajo condiciones patológicas como la lipofuscinosis ceroides neuronal que es un trastorno neurodegenerativo pediátrico. Sin embargo, en oftalmología no se hace esta diferenciación.

Los lipopigmentos (LP), se definen usualmente por su espectro de fluorescencia, esto quiere decir la longitud de onda necesaria para estimular el fluoróforo intrínseco al pigmento en cuestión y la luz que emite en respuesta, esto quiere decir, la fluorescencia del lipopigmento. La lipofuscina tiene un color café-amarillento, y su espectro de fluorescencia va de longitudes de onda de excitación de los 320 a los 460 nm y longitudes de onda de emisión de 460 a 630 nm ²².

La composición de la LF es a base de lípidos (colesterol, triglicéridos, ácidos grasos libres y fosfolípidos) y proteínas (β -amiloide), entre un 19-51% y un 30-58% respectivamente. También está compuesto por carbohidratos indeterminados y por minerales en un 2% (hierro, cobre, zinc, aluminio, magnesio y calcio) ²². De todos estos componentes, aún no está bien determinado cual es el que proporciona las propiedades autofluorescentes. Se propone que son los lípidos los que actúan como fluoróforo al sufrir oxidación,

otra hipótesis da lugar al componente proteico como el principal fluoróforo y una más una interacción entre lípidos y proteínas.

La Lipofuscina del EPR se acumular por dos mecanismos: el primero es por autofagia, es decir, degradación de la célula misma y sus organelos, el segundo mecanismo es por fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores. La incapacidad de los lisosomas de degradar adecuadamente los componentes de estas estructuras da como consecuencia acumulo de lipofuscina en las células endoteliales y comienzan a generar cambios preoxidativos. El acumulo de altas cantidades de lipofuscina conlleva a una disfunción de la célula endotelial y en consecuencia disfunción y degeneración de los fotorreceptores²².

3.2 PATRÓN NORMAL DE AUTOFLUORESCENCIA EN EL FONDO DE OJO

La retina tiene múltiples elementos a evaluar en el polo posterior, entre ellos se encuentran el disco óptico, las venas y arterias de la retina distribuidas en sus arcadas y la parte central que es la macula que a su vez en el centro se encuentra la fóvea. Cada uno de estos elementos muestra un patrón diferente al estudio de autofluorescencia.

El disco óptico y los vasos retinianos emiten una señal oscura, los vasos retinianos enmascaran al EPR que se encuentra por detrás de ellos por lo que no permiten la visualización de la señal autofluorescente que pudiera tener el EPR que se encuentra detrás de estos. Sin embargo, una señal autofluorescente no solo está condicionada por la lipofuscina, hay otros elementos que pueden influir en la visualización de señales de autofluorescencia. El área macular y sus pigmentos luteínicos absorben emisiones de luz azul de longitud de onda de 488nm, esto provoca que en esta área exista una gran absorción de la señal con una pobre emisión. Influyen en la señal la distribución anatomía de la lipofuscina,

los pigmentos luteínicos, el pigmento de los conos y el engrosamiento del EPR en el área foveolar ²².

4. LA AUTOFLUORESCENCIA EN EL EDEMA MACULAR DIABETICO

Existen pocos estudios respecto a los patrones de autofluorescencia en el edema macular diabético, aun no se han descrito patrones bien definidos que nos permitan evaluar, diagnosticar y estadificar de manera temprana a un paciente que está desarrollando o ya padece EMD.

Existen varias alternativas que nos brindan información sobre el estado de un paciente con EMD, el gold standard como antes se ha mencionado es la valoración del fondo de ojo mediante la lámpara de hendidura, otros estudios que permiten evaluar el EMD son la fluorangiografía retiniana (FAG) y el OCT, el primero brinda información sobre la integridad de la barrera hematorretiniana y permite apreciar áreas de fuga a nivel capilar, así como anomalías en la microvasculatura. El OCT permite una apreciación morfológica del área macular, su mayor utilidad es valorar las capas de la retina, así como evaluar el grosor de la retina y orientarnos hacia un mejor diagnóstico.

La autofluorescencia del fondo de ojo (AFO), permite la observación topográfica de alta resolución de la retina y de ciertas alteraciones. Ya ha sido reportado que un estudio convencional de AFO de 488 nm de longitud de onda puede ser un estudio rápido y no invasivo para documentar y evaluar el EMD ²³.

Vujosevic y col. también han descrito una buena correlación de los resultados obtenidos mediante AFO en relación con imágenes obtenidas a través de OCT y FAG ²⁴. El estudio por AFO también demostró tener una sensibilidad del 81% y especificidad del 69% al detectar edema macular cistoide en un estudio realizado por McBain y Col ¹³.

A pesar de que aún no hay patrones definidos sobre las señales de autofluorescencia que se pueden apreciar en un estudio de un paciente con EMD, es de esperarse que se logre encontrar un patrón debido a que el EMD genera cambios importantes en el área macular ya sea por visualización de aumento de cierto tipo de pigmento, áreas de engrosamiento de la retina o lesiones quísticas.

4.1 UTILIDAD DEL ESTUDIO DE AUTOFLUORESCENCIA EN EL EDEMA MACULAR DIABETICO

Se ha documentado que la AFO en el área macular incrementa en pacientes con EMD en un porcentaje importante del 76.8%. Además, se ha visto que la función sensitiva de la retina se ve comprometida en áreas con una señal incrementada de AFO, indicando de esta manera el deterioro de la retina neurosensitiva cuando se observa una señal incrementada de la AFO.

El EMD se caracteriza por engrosamiento de la retina, el impacto funcional de esta enfermedad usualmente se determina por la mejor agudeza visual corregida, sin embargo, esto no depende totalmente del grosor del área macular y se podrían encontrar otros patrones relacionados en el estudio de la AFO.

La evaluación funcional de un paciente con EMD es importante por dos razones: la primera; la evaluación morfológica es útil para valorar la severidad del EMD, así como el tratamiento a emplear, pero también estos resultados deben correlacionarse con la función visual para dar un mejor pronóstico. La segunda, una mejor correlación entre parámetros funcionales y estructurales podrían identificar nuevos patrones en el EMD y así ajustar un mejor tratamiento para cada paciente.

En el estudio realizado por Vujosevic y cols.²⁴ los parámetros observados en la AFO, correlacionaron con los parámetros estructurales y funcionales que más comúnmente se usan en el EMD.

La presencia de áreas con incremento de AFO se asoció con anomalías funcionales y estructurales de la macula. El grupo con áreas de incremento de AFO en el área macular tenían una sensibilidad macular disminuida en relación a los pacientes con AFO normal. Esto indica que el EMD con un patrón de incremento de la AFO es más severo que un EMD con un patrón normal de AFO.

La significancia del estudio de AFO en EMD es aún incierto. El estudio de AFO se usa originalmente para visualizar la distribución de lipofuscina en el EPR¹¹. La lipofuscina se produce en el EPR debido a una degradación incompleta de los segmentos externos de los fotorreceptores al ser fagocitados y su posterior acumulamiento con la edad.

En la retinopatía diabética, el acumulo de lipofuscina relacionado con la edad por fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores, no parece ser un mecanismo patogénico de importancia. Sin embargo, la lipofuscina contiene gran cantidad de moléculas que son resultado de productos de peroxidación de las proteínas y lípidos ¹¹, por lo que la lipofuscina parece ser un indicador de daño oxidativo en la retina.

III) **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son los patrones de autofluorescencia del fondo de ojo en el edema macular diabético y cuál es su relación con la severidad de cada caso en función de la mejor agudeza visual corregida?

IV) JUSTIFICACION

El Edema Macular Diabético (EMD) es una alteración propia de la Retinopatía diabética donde existe un edema que involucra la macula y provoca un compromiso visual importante debido a la permeabilidad alterada de la vasculatura de la retina.

En la valoración se debe poner especial atención a la presencia y localización de engrosamiento de la retina en relación a la fovea, presencia y localización de exudados y presencia de edema macular cistoide. Se estima que, en México, el 5.86% de los pacientes con Retinopatía Diabética presentan edema macular clínicamente significativo.

La autofluorescencia del fondo de ojo (AFO), permite la observación topográfica de alta resolución de la retina y de ciertas alteraciones. Existen pocos estudios respecto a los patrones de autofluorescencia en el edema macular diabético, aun no se han descrito patrones bien definidos que nos permitan evaluar, diagnosticar y estadificar de manera temprana a un paciente que está desarrollando o ya padece EMD

A pesar de que aún no hay patrones definidos sobre las señales de autofluorescencia que se pueden apreciar en un estudio de un paciente con EMD, es de esperarse que se logre encontrar un patrón debido a que el EMD genera cambios importantes en el área macular ya sea por visualización de aumento de cierto tipo de pigmento, áreas de engrosamiento de la retina o lesiones quísticas.

El encontrar utilidad en el rol de los estudios de Autofluorescencia de Fondo de Ojo en el EMD nos podría permitir correlacionar mejores o peores pronósticos e incluso ajustar tratamientos de acuerdo a los hallazgos de las señales autofluorescentes en un fondo de ojo con EMD.

v) OBJETIVO GENERAL

Describir patrones de autofluorescencia del fondo de ojo en pacientes con edema macular diabético.

vi) OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar patrones de autofluorescencia propios del edema macular diabético y describirlos.
- Determinar si los cambios en los patrones de autofluorescencia en el edema macular diabético tienen correlación con la severidad del caso.

VII) MATERIAL Y METODOS

7.1 DISEÑO Y TAXONOMIA DEL ESTUDIO

DISEÑO: Estudio observacional, descriptivo, transversal, prospectivo

TAXONOMIA: Estudio prospectivo, observacional, descriptivo, transversal.

7.2 UNIVERSO DEL ESTUDIO

Todos los pacientes que acuden a consulta de primera vez y se les realice diagnóstico de Edema Macular Diabético y sean referidos al servicio de Retina del servicio Oftalmología del Hospital Civil de Culiacán de octubre del 2014 a julio del 2016.

7.3 LUGAR Y PERIODO DE REALIZACIÓN

Pacientes que acudan a consulta de primera vez y sean referidos al servicio de Retina con Edema Macular Diabético, en el servicio de Oftalmología del Hospital Civil de Culiacán de octubre del 2014 a julio del 2016

7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes de sexo masculino y femenino de 30 a 99 años de edad de consulta de primera vez que durante la exploración oftalmológica presenten:

- Medios ópticos con suficiente transparencia para realizar un estudio de AFO de calidad.
- Ojos con PIO de 10-21 mmHg.
- Pacientes con Retinopatía diabética con edema macular.

7.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con catarata total.
- Pacientes con glaucoma.
- Pacientes con hemorragia vítrea.
- Pacientes con cirugía previa de retina.

7.6 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no se realicen estudio de AFO.
- Pacientes que desarrollen otras alteraciones en la mácula que no sean propias del edema macular diabético en el tiempo transcurrido entre la consulta inicial y la realización del estudio de AFO.

7.7 ANALISIS ESTADISTICO

Los datos categóricos se describen con frecuencias y porcentajes y los numéricos con medias y desviación estándar. Para comparar la MAVC entre los patrones se utilizó un ANOVA de 1 vía.

El análisis se realizó en SPSS v22 un valor de $p < .05$ se consideró significativo.

7.8 CALCULO DE MUESTRA

Todos los pacientes estudiados durante el periodo comprendido del 1° de octubre de 2014 al 31 de julio de 2016.

7.9 DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Captación de Pacientes: Todos los pacientes que acudan al servicio de oftalmología del hospital civil en el periodo de tiempo antes mencionado.

Se les realizara una exploración oftalmológica completa que incluya Agudeza visual mediante los optotipos de la cartilla de Snellen, exploración bajo biomicroscopía de segmento anterior, toma de PIO con tonómetro de aplanación de Goldmann, exploración bajo biomicroscopía de segmento posterior con visualización directa de la mácula y retina con lupas de 78D y 91D, medición de mejor agudeza visual corregida, estudio de Autofluorescencia de Fondo de ojo (AFO) con el equipo Heidelberg Spectralis.

Recolección de datos: Una vez captados los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del protocolo, se obtendrán los datos interrogando de manera directa sexo, edad, enfermedades crónico – degenerativas aparte de la diabetes mellitus, así como antecedentes de diagnóstico o cirugías previas en la retina, los procedimientos se llevaran a cabo por los miembros del personal adscrito al servicio de oftalmología del Hospital Civil de Culiacán.

Se procederá a la realización de la Tomografía Óptica de Coherencia Óptica de Dominio Espectral con Autofluorescencia de Fondo de Ojo con el equipo Heidelberg Spectralis.

Datos demográficos: Edad y sexo.

Datos clínicos: Comorbilidades y mejor agudeza visual corregida

Datos de gabinete: OCT- DE con AFO Heidelberg Spectralis.

Primera Fase: Se determinará si el paciente cumple o no los criterios de inclusión descritos previamente en el protocolo. Diagnóstico de edema macular diabético mediante biomicroscopía con lupas de 78D o 90D. Se realizará el estudio de autofluorescencia mediante el equipo Heidelberg Spectralis

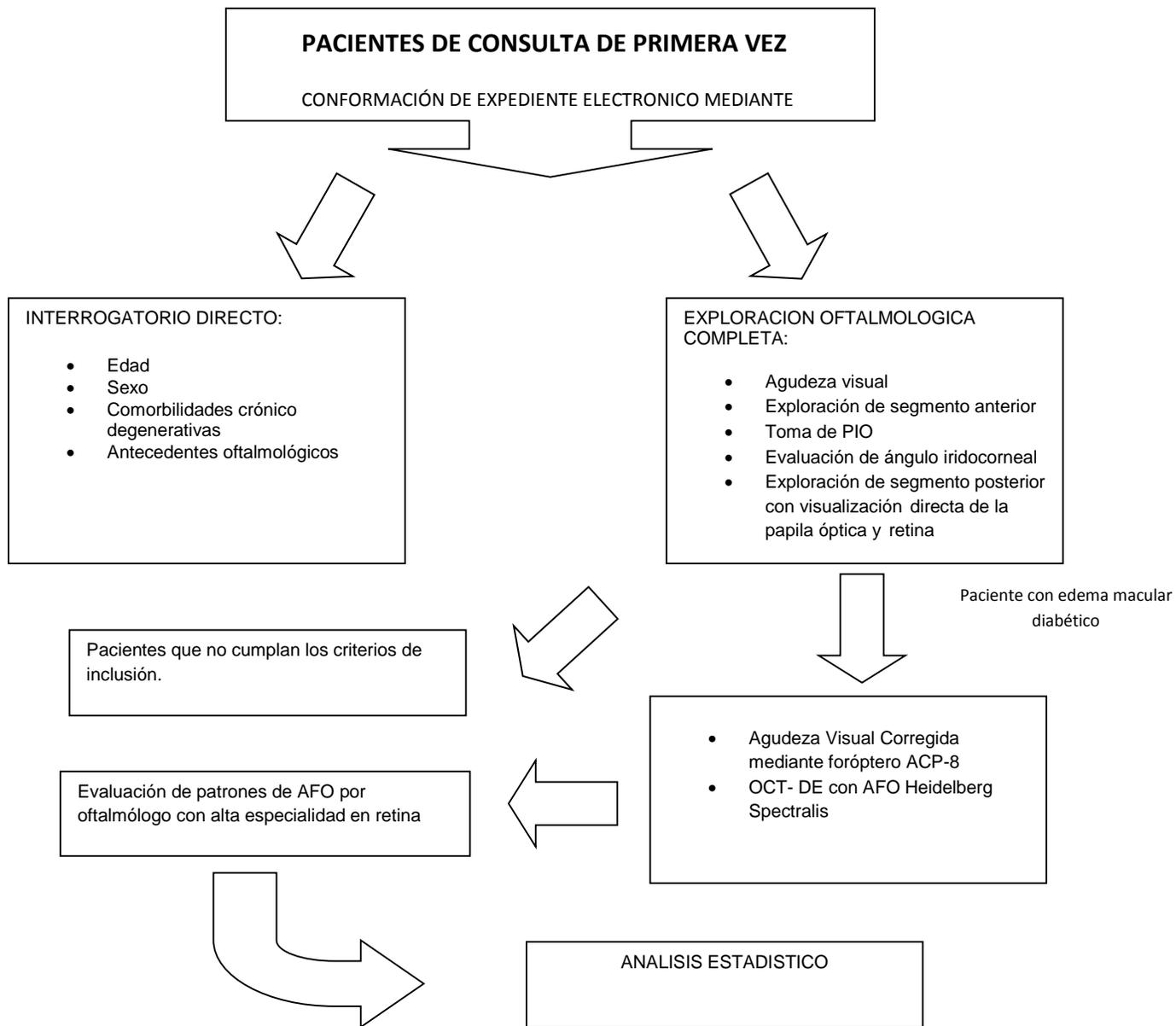
Segunda Fase: Se enviarán a revisión los resultados al evaluador con alta especialidad en retina, donde se realizará un análisis de los patrones encontrados en los pacientes con edema macular diabético y buscar similitudes entre sí, así como correlacionarlos con la severidad de cada caso.

Análisis de los datos:

Una vez recolectados los datos demográficos, clínicos y gabinete se procederá el vaciamiento de los mismos en una base de datos del programa SPSS V22 para su organización, codificación y análisis estadístico, que consistirá en un análisis descriptivo.

Reporte y redacción de los resultados:

Una vez concluido el análisis estadístico de los datos, se procederá a la interpretación crítica de los resultados y posteriormente a la redacción de la tesis con los resultados obtenidos.



7.10 DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Edad: tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo, se medirá en años de vida

Sexo: se definirá según el fenotipo del individuo en base a caracteres sexuales primarios y secundarios: masculino y femenino

Mejor agudeza visual corregida: evaluación de la capacidad del ojo para distinguir los detalles y las formas de los objetos medida por Cartilla de Snellen con mejor agudeza visual corregida con foróptero modelo Topcon ACP-8 se utilizará escala logMAR para su análisis estadístico

Enfermedades crónico degenerativas: Patologías sistémicas asociadas referidas como hipertensión, dislipidemias, artritis reumatoide.

Patrones de autofluorescencia: Patrones y/o distribución en que se encuentre autofluorescencia en el área macular.

VARIABLE	INDICADORES	CLASIFICACION	ESCALA DE MEDICION	OPERALIZACION DE LAS VARIABLES
Sexo	Caracteres sexuales primarios	Categórica	Nominal (Dicotómica)	Femenino Masculino
Edad	Años de vida cumplidos	Cuantitativa	Continua	0 a 100 años
Mejor agudeza visual corregida	Agudeza visual obtenida por Cartilla de Snellen con corrección visual	Categórica	Ordinal	20/20 a NPL (Se utilizará log MAR para análisis estadístico)
Comorbilidades crónico degenerativas	Enfermedades crónico degenerativas diagnosticadas previas referidas por el paciente	Categórica	Nominal (Politómica)	Hipertensión Arterial Dislipidemias Artritis Reumatoide Cáncer
Patrones de autofluorescencia	Hallazgos de patrones y/o distribución de la autofluorescencia en el área macular	Categórica	Nominal (Politómica)	Descripción de los patrones observados en el estudio de autofluorescencia del fondo de ojo.

7.11 ESTANDARIZACION DE INSTRUMENTOS DE MEDICION

Agudeza visual y Mejor agudeza visual corregida: Proyector de optotipos de Snellen modelo Topcon ACP-8 y Foróptero marca Topcon VT-10

Toma de PIO: Tonómetro de Aplanación de Goldmann

Visualización directa de mácula: Lente de 90D y 78D

Visualización de retina periférica: Lente de 3 espejos de Goldman.

Equipo de Autofluorescencia: Heidelberg Spectralis

7.12 DESCRIPCION GENERAL DE LOS PROCEDIMIENTOS

Médicos adscritos y residentes de oftalmología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud del Hospital Civil de Culiacán quienes se encuentran capacitados para realizar una exploración oftalmológica completa de todos los pacientes de primera vez, así como el criterio de elaborar solicitud de estudios de autofluorescencia en pacientes con diagnóstico de edema macular diabético, con su posterior interconsulta al servicio de retina y la realización de Autofluorescencia de fondo de ojo, se llenarán los expedientes electrónicos para documentar la presencia de edema macular diabético y datos generales del paciente. Posteriormente se someterán a una segunda evaluación los resultados con el evaluador con alta especialidad de retina quien valorará y buscará patrones o distribuciones en común de la autofluorescencia que muestran los fondos de ojo de los pacientes que padecen edema macular diabético, se recopilará la información y se someterá a análisis estadístico.

VIII) ASPECTOS ETICOS

El protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por parte del Comité de Investigación del CIDOCS en noviembre del 2014. La investigación corresponde a una **investigación con riesgo mínimo** para el paciente, según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de nuestro país (CAPITULO I / TITULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos) y está de acuerdo con las normas éticas establecidas en la declaración de Helsinki.

IX) RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

Recursos Humanos:

- Médicos Adscritos.
- Residentes del servicio de oftalmología.

Recursos materiales:

- Pago de consulta primera vez \$150 pesos
- Estudio de autofluorescencia de fondo de ojo \$ 1200 pesos.
- Para anotación consumibles de papelería, computadora, impresora, paquete estadístico

Infraestructura:

Instalaciones del servicio de oftalmología de HCC- CIDOCS

- Proyector de optotipos de cartilla de Snellen
- Lámpara de hendidura marca Haag-Streit, Topcon.
- Lupas de 90D y de 78 Volk
- Lente de 3 espejos de Goldmann
- Foróptero Topcon VT-10
- Equipo Heidelberg Spectralis

x) RESULTADOS

Se obtuvo un total de 264 ojos de 132 pacientes atendidos en la consulta de oftalmología diagnosticados con EMD de octubre de 2014 a julio de 2016, siendo 74 (56.1%) del género femenino y 58 (43.9%) del masculino con una edad promedio de 58.2 años, siendo la mínima de 31 años y la máxima de 83 años (Tabla 1).

Dentro de las enfermedades crónico degenerativas observadas se encuentran las siguientes en orden de frecuencia: hipertensión arterial 53.8% (n=71), sin alguna patología asociada 32.6% (n=43), dislipidemias 12.9% (n=17) y artritis reumatoide 0.8% (n=1) (Tabla1, Figura 1).

Los patrones de autofluorescencia de fondo de ojo que se observaron durante el estudio fueron los siguientes en orden de frecuencia: multiple spot 50% (n=132), quístico 17.4% (n=46), normal 14.4% (n=38), irregular 9.8% (n=26), difuso 4.5% (n=12) y single spot 3.8% (n=10) (Tabla 2, Figura 2).

En cuanto a los patrones de AFO y la MAVC se observó una diferencia significativa (ANOVA $p = 0.000$) entre el patrón de autofluorescencia de fondo de ojo y MAVC; la peor MAVC fue en el patrón quístico ($p < 0.05$) con un promedio de 0.71 ± 0.18 logMAR, seguido del patrón múltiple spot con un promedio de 0.53 ± 0.14 , el patrón difuso con un promedio de 0.45 ± 0.15 , el patrón irregular con un promedio de 0.40 ± 0.19 por último se observan los patrones single spot y normal con un promedio de 0.34 ± 0.10 y 0.26 ± 0.13 respectivamente. La MAVC en escala logMAR promedio fue de 0.50 ± 0.21 siendo la mínima de 0.0 y la máxima 1.0 (Tabla 3, Figura 3).

Tabla 1.- Características Generales

N		132
Sexo	Femenino	74 (56.1%)
	Masculino	58 (43.9%)
	Total	132 (100%)
Edad	Mínimo	31
	Máximo	83
	Media	58.2
	Desviación estándar	12.2
Enfermedades Crónico Degenerativas	Artritis reumatoide	1 (0.8%)
	Dislipidemias	17 (12.9%)
	Hipertensión arterial sistémica	71 (53.8%)
	Sin patología asociada	43 (32.6%)
	Total	132 (100%)

Tabla 2.- Patrones de Autofluorescencia del Fondo de Ojo

	Frecuencia	Porcentaje
	12	4.5
	26	9.8
Patrón	132	50.0
	38	14.4
	46	17.4
	10	3.8
Total	264	100.0

Tabla 3.- Relación de Patrones de AFO y MAVC (logMAR)

	Patrones de AFO						P
	Normal	Difuso	Irregular	Multiple Spot	Quístico	Single Spot	
	N=38	N=12	N=26	N=135	N=46	N=10	
MAVC (logMAR)	0.26±0.13 ^a	0.45±0.15 ^{bc}	0.40±0.19 ^{ab}	0.53±0.14 ^c	0.74±0.17 ^d	0.34±0.1 ^{ab}	0.000

ANOVA. Pruebas múltiples Tukey, letras diferentes significa diferencia significativa ($p < 0.05$).

Se identificaron 6 patrones de AFO en los ojos de los pacientes incluidos en este estudio, se realizó esto con el fin de ser más descriptivos y específicos para las diferentes presentaciones que pueden observarse en pacientes con edema macular diabético ya que al tener un análisis más detallado se pueden identificar características que antes se pasaban por alto, además que por ser un estudio relativamente nuevo en lo que al edema macular diabético se refiere, cabe destacar que no hay patrones del todo definidos en la literatura por lo que se decidió establecer una mayor cantidad de patrones para que el análisis de cada imagen de AFO fuera más objetivo y hubiera menos confusión a la hora de catalogar cada patrón.

Cada uno de los patrones identificados tiene sus características únicas, las cuales se describirán a continuación en función de la señal de autofluorescencia incrementada observada en el análisis de cada fondo de ojo, la regularidad en los bordes de las señales autofluorescentes, así como la distribución de dicha señal, también se tomó en cuenta la coalescencia de múltiples puntos autofluorescentes y cuando se encontraba coexistencia de varios patrones en una imagen de fondo de ojo se catalogó como un único patrón para evitar que se catalogara erróneamente en uno u otro grupo.

El patrón normal se observó como una imagen que no presentaba señal de autofluorescencia incrementada, salvo la autofluorescencia natural del nervio

óptico; el área macular a pesar que tenía datos de edema macular diabético no presentaba datos de autofluorescencia incrementada, estos pacientes presentaban la mejor agudeza visual corregida del estudio como se presentará a detalle más adelante.

El patrón nombrado single spot se observó como una imagen con señal de autofluorescencia incrementada en el área macular a manera de un solo punto autofluorescente observado, estos pacientes constituyeron una pequeña parte de la muestra, es probable que sea poco común que solo exista una pequeña área autofluorescente en un paciente que ya presenta este tipo de alteración, esto nos puede llevar a pensar que son pacientes con daño inicial. Otro de los patrones observados fue al que se le denominó multiple spot, en este patrón se observaron imágenes con numerosos puntos de autofluorescencia incrementada en el área macular, estos puntos no presentaban coalescencia alguna y se caracterizaban por estar bien definidos, este tipo de patrón se observó en la mayoría de los ojos de la muestra y presentaban agudezas visuales muy heterogéneas, se podría pensar que en estos pacientes hay un daño generalizado en zonas muy focales donde el daño fuera más importante.

Un patrón que también se observó en este estudio fue al que se le denominó irregular, en este patrón se observó la coexistencia de diferentes patrones de señal autofluorescente incrementada en el área macular, se podría definir como un patrón combinado con una presentación muy heterogénea donde se veían puntos aislados bien definidos, puntos coalescentes mal definidos o áreas donde se veían puntos coalescentes con señal de autofluorescencia incrementada y correspondían a quistes; el patrón observado en estos pacientes puede representar la transición de un patrón puntiforme a otro donde el daño se traduzca en formación de quistes o áreas donde el daño haya confluído. Un patrón más a mencionar es al que se le dio el nombre de difuso; las imágenes analizadas en este grupo presentaron áreas extensas donde se observaba una señal de autofluorescencia incrementada en el área macular mal definida en sus bordes, se pudieran describir mejor como parches en lugar de puntos y la distribución muchas veces no era homogénea.

Por último se identificó el patrón al que se le denominó quístico, en las imágenes de fondo de ojo analizadas se logró observar que la señal de autofluorescencia aumentada en el área macular se encontraba distribuida de manera tal, que se apreciaban múltiples puntos autofluorescentes pero a diferencia de otros patrones, en este se observaba una coalescencia entre los mismos además que se lograban identificar los bordes bien definidos; el aumento en la señal de autofluorescencia coincidía con el área donde se encontraban los quistes y la distribución de los mismos era sobre todo central, es decir, en el área foveolar donde la función visual se torna más afectada (Figura 4).

Lo anterior tiene relación con que los ojos catalogados con este patrón de autofluorescencia, presentaban la peor agudeza visual mejor corregida, lo que indica que son casos más severos, por lo tanto, con mayor daño que se traduce en una señal aumentada de la autofluorescencia de fondo de ojo.

XI) DISCUSIÓN

El principio de la autofluorescencia en el fondo de ojo es resultado del aumento de lipofuscina a nivel del epitelio pigmentario de la retina por la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores, sin embargo, se ha encontrado que la lipofuscina contiene gran cantidad de moléculas relacionadas al daño oxidativo, por lo es de esperarse encontrar algún cambio en retinas patológicas.¹¹

La principal característica del EMD es el aumento de grosor de la retina, pero se ha observado que, aunque si afecta la agudeza visual, no hay una relación directa del grosor con el grado de limitación reflejado en la agudeza visual de cada paciente por lo que otros daños estructurales están implicados en la alteración funcional²⁵ y es aquí donde la AFO es útil sin embargo aún es un estudio poco empleado. El grupo de estudio conocido, por su nombre en inglés, The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, reportó que para un grado dado de maculopatía diabética, se observaba un amplio rango de agudeza visual, siendo este desde bueno hasta muy malo.²⁶ Por lo tanto, se pudo deducir que los cambios en el grosor de la retina, enfocados en el aumento del mismo, tienen un valor predictivo muy bajo en comparación con la mejor agudeza visual corregida.

La evaluación funcional en pacientes que padecen edema macular diabético es sumamente importante ya que es lo que el paciente desea recuperar y para él es el principal indicador de mejoría, mientras que el grosor de la retina es un dato morfológico que como se mencionó anteriormente no está del todo relacionado con la agudeza visual; la importancia de evaluar la funcionalidad se debe a dos razones principales: en primer lugar, la evaluación morfológica es útil para establecer un grado de severidad y tratamiento del paciente con edema macular diabético pero debe correlacionarse con la función visual para dar un pronóstico más certero. En segundo lugar, establecer una adecuada correlación de patrones y función visual podría permitir la identificación de nuevos patrones en el edema macular diabético, lo cual podría anticipar las diferentes respuestas a los tratamientos locales.

Analizando lo anterior, se podría decir que el tratamiento basado únicamente en el grosor de la retina medido por OCT o áreas de fuga en la fluorangiografía pudiera no ser tan efectivo como se espera, dando pie a que los resultados del mismo sean muy heterogéneos. El hecho de identificar y estandarizar los patrones de AFO, tomando en cuenta la correlación de la distribución de la señal de autofluorescencia con la función visual pudiera ser útil en personalizar aún más el tratamiento de acuerdo a las necesidades de cada paciente.

En este estudio se observó que los patrones con mayor intensidad de AFO presentaban pobres resultados de la mejor agudeza visual corregida. Así mismo se observó la presencia de aumento de AFO en pacientes con EMD en un 85.6% (n=224) mientras no se observó aumento de AFO en el 14.3% (n=38), lo cual tiene similitud con lo descrito por Vujosevic et al.²⁴ donde se observó un aumento de AFO en pacientes diabéticos con edema macular clínicamente significativo en un 76.9% y también alteración de la funcionalidad, por lo que en dicho estudio se estableció que el aumento de la AFO si tiene relación con alteración estructural y funcional del área macular.

Por otra parte, en el estudio publicado por McBain et al.¹³ se encontró alta sensibilidad y especificidad en la evaluación de la AFO para detectar edema macular cistoide, por lo que se propuso que este examen es un método válido y no invasivo para la evaluación del edema macular de diferentes orígenes.

Se observó en un estudio realizado por Xu et al.²⁷ que la lipofuscina se acumula en mayor cantidad en la microglía que en el epitelio pigmentario de la retina. La microglía se activa en los pacientes diabéticos, esta activación podría explicar el aumento en la oxidación de proteínas y lípidos que se acumulan en la microglía cuando se cursa con diabetes. Teniendo en cuenta lo anterior, en el estudio desarrollado por Vujosevic et al.²⁴ se propuso que el aumento de la AFO en pacientes con EMD se debe a la acumulación de productos oxidativos debido a la microglía activada.

Existe un estudio donde se reportan tres patrones de AFO en pacientes con edema macular diabético los cuales eran los siguientes: multiquístico incrementado, quístico incrementado y combinado incrementado.²³ Sin embargo, en el presente estudio se observaron seis patrones de AFO ya que se identificó una gama más heterogénea de la señal de autofluorescencia incrementada, los que se describieron en este estudio fueron los siguientes: normal, single spot, multiple spot, irregular, difuso y quístico. Estos patrones como anteriormente se mencionó tienen características únicas y están relacionados a la severidad de cada caso de acuerdo a la limitación de la función visual presente en cada paciente, por ejemplo, en los pacientes con patrón normal donde no había incremento en la señal de autofluorescencia se reportó la mejor función visual mientras que en el patrón quístico que mostraba una señal de autofluorescencia aumentada sobre todo en cuanto a coalescencia de puntos autofluorescentes se refiere, se observó una peor función visual. Estos datos indican que el edema macular diabético con señal de autofluorescencia incrementada es funcionalmente más severo que aquel con una señal normal.

Otros estudios han analizado la correlación que existe entre las señales incrementadas de autofluorescencia y la sensibilidad de la retina por medio de microperimetría que es un estudio que se emplea principalmente para cuantificar la sensibilidad de la retina y esto lo hace por medio de perimetría computarizada combinada con una imagen digital del fondo de ojo. Este estudio se llevó en pacientes con degeneración macular relacionada a la edad, en dicho estudio se observó que en efecto hay una correlación significativa entre las áreas con señal de autofluorescencia incrementada y sensibilidad retiniana disminuida independientemente de la agudeza visual.²⁸

Sin embargo, es necesario realizar más estudios respecto a la aplicación de la autofluorescencia tanto para establecer patrones estandarizados, así como una relación directa con la funcionalidad, utilidad diagnóstica y pronóstica ya que hay muy pocos estudios al respecto y sería conveniente que siendo un examen no invasivo y rápido se tuvieran parámetros estandarizados.

XII) CONCLUSIONES

Se observó que los patrones de AFO en pacientes con EMD son de presentación muy heterogénea y la intensidad de la AFO se ve aumentada en los pacientes con la enfermedad. Los resultados son semejantes a los encontrados en estudios similares y tienen relación con la severidad de cada caso de acuerdo con la MAVC.

Debido al mecanismo por el cual la lipofuscina se acumula en la retina de los pacientes diabéticos, la evaluación de la AFO puede dar otro panorama del daño que la enfermedad provoca, no solo a nivel estructural o funcional si no celular e incluso molecular.

De acuerdo a lo observado en este estudio, la evaluación de la AFO podría usarse como auxiliar para valorar la severidad de cada paciente, también se requiere de un estudio multicéntrico para estandarizar el examen ya que la introducción del mismo a la oftalmología es relativamente reciente y su uso aún es limitado debido a los pocos equipos disponibles.

XIII) **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Global prevalence of diabetes mellitus and its complications. In: Prevention of Blindness from Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Report; 2005.
2. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998; 105:1801–1815.
3. Girach A, Lund-Andersen H. Diabetic macular oedema: a clinical overview. *Int J Clin Pract*. 2007;61:88 –97.
4. Voutilainen-Kaunisto R, Terašvirta M, Uusitupa M, Niskanen L. Maculopathy and visual acuity in newly diagnosed type 2 diabetic patients and non-diabetic subjects: a 10-year follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79:163–168.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103:1796–1806.
6. Strøm C, Sander B, Larsen N, Larsen M, Lund-Andersen H. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43: 241–245.
7. Browning DJ, McOwen, Bowen RM, O'Marah TL. Comparison of clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004;111:712–715.
8. Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, et al. Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: a systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:4963–4973.
9. Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, et al. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:3309–3314.

10. Vaclavik V, Vujosevic S, Dandekar SS, Bunce C, Peto T, Bird AC. Autofluorescence imaging in age-related macular degeneration complicated by choroidal neovascularization: a prospective study. *Ophthalmology*. 2008;115:342–346.
11. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina*. 2008; 28:385–409.
12. Spaide R. Autofluorescence from the outer retina and subretinal space: hypothesis and review. *Retina*. 2008;28:5–35.
13. McBain VA, Forrester JV, Lois N. Fundus autofluorescence in the diagnosis of cystoid macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2008;92 946–949.
- 14.- Martinez-Castro F, Barría von-Bischhoffshausen F. Guía Práctica de retinopatía diabética para Latinoamérica. APAO 2010; p. 3.
- 15.- Skuta G, Cantor L. BCSC Retina and Vitreous. AAO; 2011. p.112
- 16.- Quillen D, Blodi B. Clinical Retina. AMA; 2002. p.126.
- 17.- Early Treatment,Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline. ETDRS report 19. *Arch Ophthalmol*. 1995;11 3:1144- 11 55.
- 18.- Bakri SJ, Kaiser PK. Posterior subtenon triamcinolone acetate for refractory diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:290- 294.
- 19.- Chun D-V, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert 1M. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2006;113: 1706-1712.
- 20.- Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol*. 2001; 131:44-49
- 21.- Dalma-Weiszhausz J, Lima-Gomez V. Resultados del Día Panamericano de Retinopatía Diabética (3 de julio de 1999, “Dia D”). *Rev Mex Oftalmol*; 2005 p.88-92.

- 22.- Lois N, Forrester J. Fundus Autofluorescence. Wolters Kluwer Health; 2010. p. 3, 14, 27, 99-100
- 23.- Pece A, Isola V, Holz F, Milani P, Brancato R. Autofluorescence imaging of cystoid macular edema in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 2010; 224(4): 230–235.
- 24.- Vujosevic S, Casciano M, Pilotto E, Boccassini B, Varano M, Midena E et al. Diabetic macular edema: fundus autofluorescence and functional correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(1): 442–448.
- 25.- Sakata K, Funatsu H, Harino S, Noma H, Hori S. Relationship of macular microcirculation and retinal thickness with visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:2061–2069
- 26.- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:525–536.
- 27.- Xu H, Chen M, Manivannan A, Lois N, Forrester JV. Age-dependent accumulation of lipofuscin in perivascular and subretinal microglia in experimental mice. *Aging Cell*. 2008;7:58–68.
- 28.- Midena E, Vujosevic S, Convento E, Manfre´ A, Cavarzeran F, Pilotto E. Microperimetry and fundus autofluorescence in patients with early age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2007;91: 1499–1503.

XIV) FIGURAS

Figura 1.- Frecuencia de Enfermedades Crónico Degenerativas

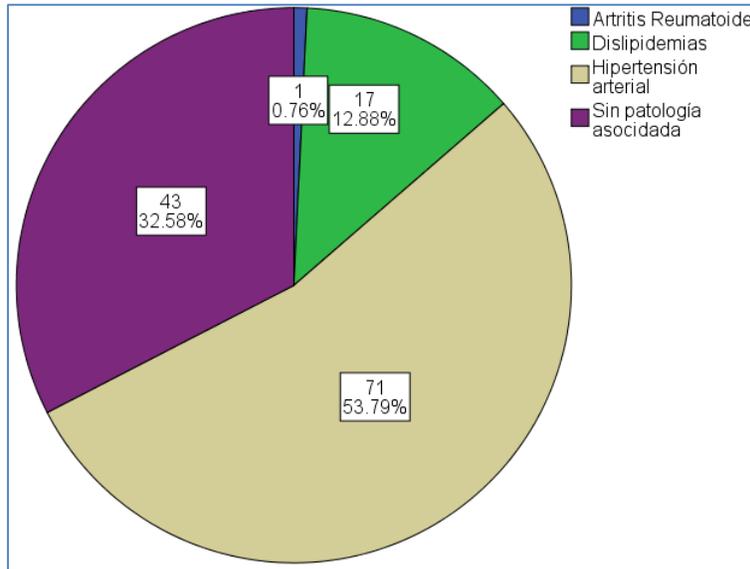


Figura 2.- Frecuencia de Patrones de Autofluorescencia del Fondo de Ojo

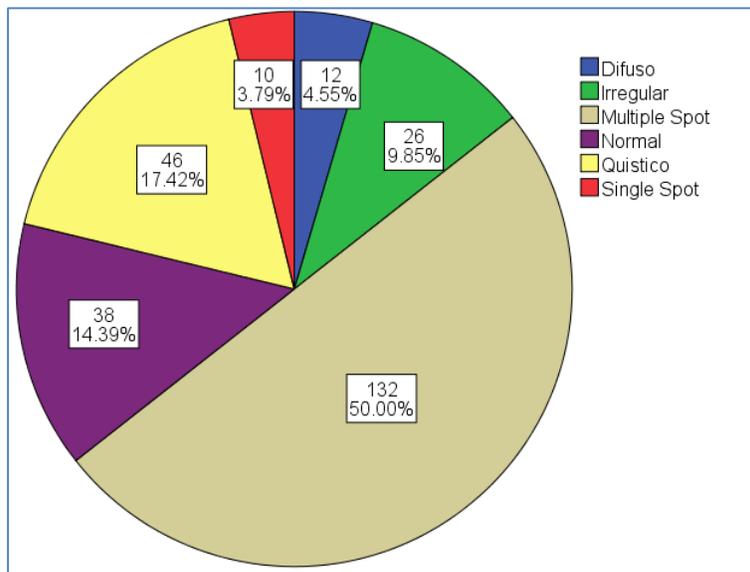


Figura 3.- Relación de AFO y MAVC

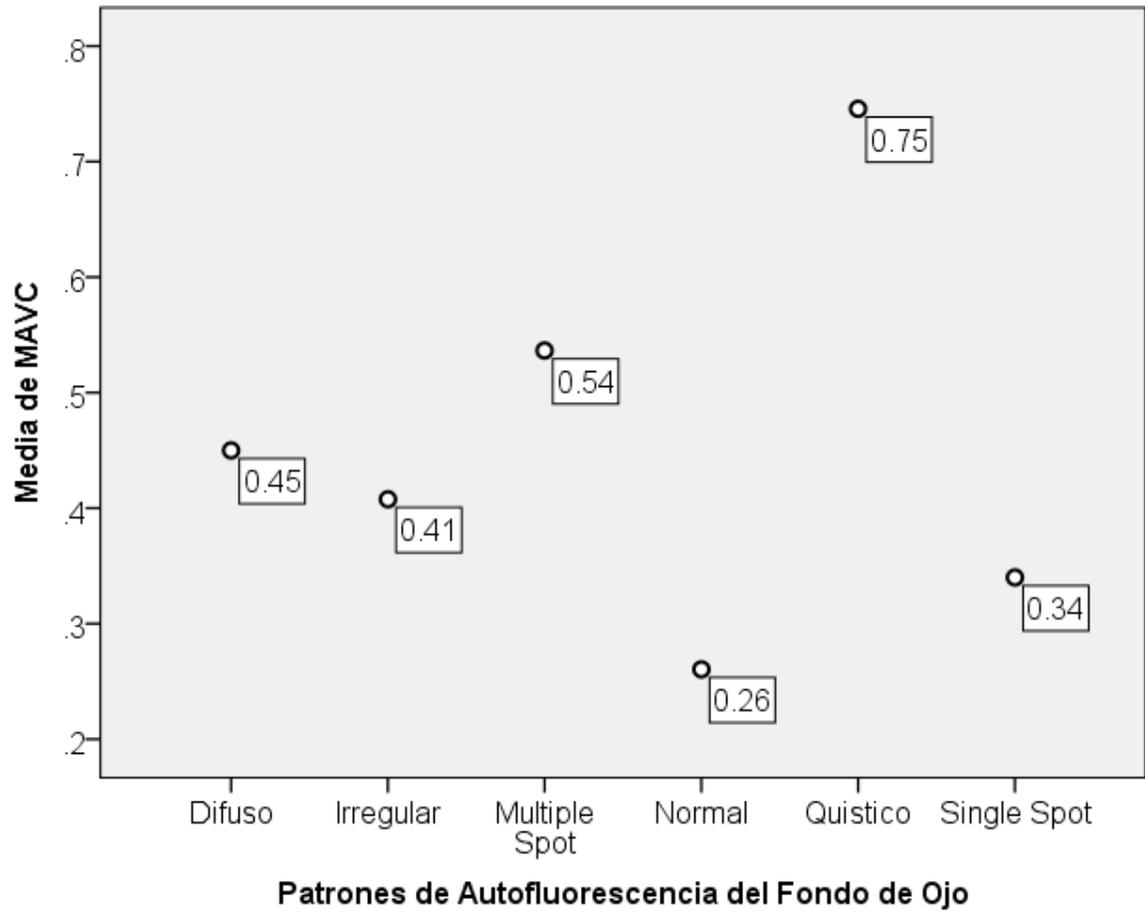
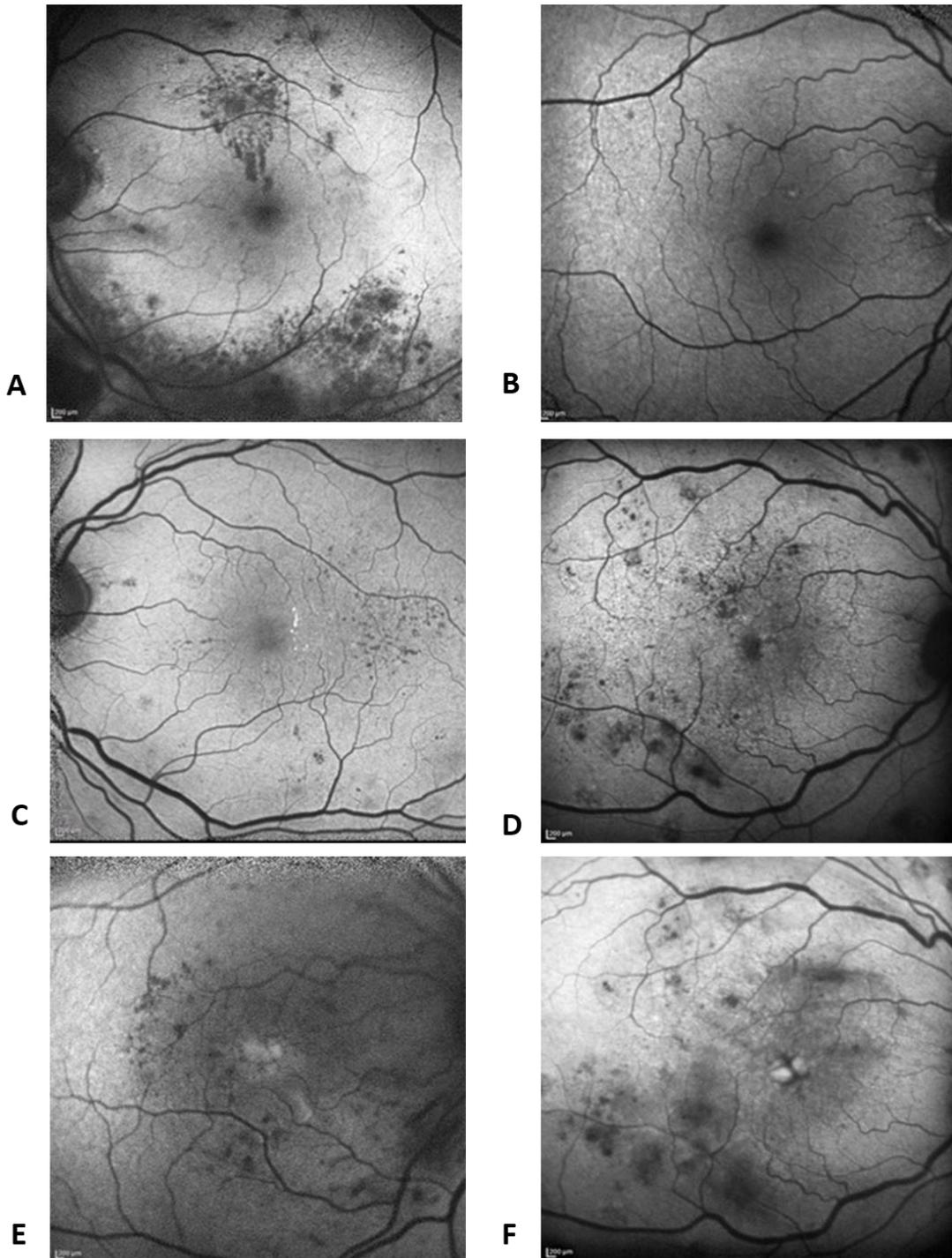


Figura 4.- Patrones de Autofluorescencia



A, Normal. B, Single Spot. C, Multiple Spot. D, Irregular. E, Difuso. F, Quístico

xv) ANEXOS

	<p>Hospital Civil de Culiacán – CIDOCS</p> <p>Servicio de Oftalmología</p>	
Hoja de Recolección de Datos		
“Patrones de Autofluorescencia del fondo de ojo en el Edema Macular Diabético”		
Datos Personales		
Nombre:		
Edad:		
Sexo:		
Teléfono:		
Mejor agudeza visual corregida:		
Comorbilidades		
	Si	No
Hipertensión Arterial Sistémica:		
Dislipidemias:		
Cáncer:		
Artritis Reumatoide:		
Patrones y/o Distribución de Autofluorescencia en el fondo de ojo:		