



Universidad Autónoma de Sinaloa  
Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud  
Hospital Civil de Culiacán



Tesis

Diclofenaco intravítreo para reducir el edema macular en pacientes con edema  
macular diabético del Hospital Civil de Culiacán

Con objetivo de obtener el grado de especialista en Retina

Presenta

Dr. Gilberto Noé Gutiérrez Ruiz

Directores de Tesis

Dr. Efraín Romo García

Cirujano Oftalmólogo con Alta Especialidad en Retina

Dr. Felipe de Jesús Peraza Garay

Doctor en ciencias

Dr. Édgar Dehesa López

Médico internista con sub-especialidad en Nefrología

Culiacán, Sinaloa. A 18 de enero del 2019

## Índice

Capítulo 1. Marco Teórico	1
Capítulo 2. Planteamiento del Problema	12
Capítulo 3. Justificación	13
Capítulo 4. Hipótesis	15
Capítulo 5. Objetivos	16
Objetivo General	16
Objetivo Específico	16
Capítulo 6. Material y Métodos	17
a. Diseño del estudio	17
b. Universo del Estudio	17
c. Lugar de realización	17
d. Período de tiempo de realización	17
e. Criterios de inclusión	17
f. Criterios de exclusión	18
g. Criterios de eliminación	18
h. Análisis estadístico	19
i. Cálculo del tamaño de la muestra	19
j. Descripción general del estudio	19
k. Definición operacional de las variables	23
l. Estandarización de los instrumentos de medición	24
Capítulo 7. Resultados	25
Capítulo 8. Discusión	29
Capítulo 9. Conclusiones	31
Capítulo 10. Aspectos Éticos	32
Capítulo 11. Recursos y financiamiento	41
Referencias bibliográficas	42

Dr. Carlos Fernando Corona Sapien

Director del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud

---

Dr. Édgar Dehesa López

Subdirector de Investigación

---

Dra. Erika Celis Aguilar

Subdirectora de Enseñanza

---

Dr. Efraín Romo García  
Cirujano oftalmólogo con alta especialidad en Retina y Vítreo  
Hospital Civil de Culiacán  
Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud

---

Dr. Felipe de Jesús Peraza Garay  
Doctor en ciencias  
Hospital Civil de Culiacán  
Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud

---

Dr. Édgar Dehesa López  
Médico internista con sub-especialidad en Nefrología  
Hospital Civil de Culiacán  
Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud

---

## Resumen

Título: Diclofenaco intravítreo para reducir el edema macular en pacientes con edema macular diabético del Hospital Civil de Culiacán

Introducción. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han mostrado un efecto benéfico para tratar el edema macular diabético, siendo esta patología la principal causa de baja visual en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Objetivo. Determinar la eficacia de diclofenaco intravítreo mensual a dosis de 500  $\mu\text{g}/0.1$  ml para reducir el edema macular diabético.

Material y Métodos. Incluimos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y edema macular diabético. Administramos vía intravítrea 500 mcg/0.1 ml de diclofenaco de la preparación comercial Voltaren® (Novartis). Tomamos mediciones del grosor foveal central (GFC) usando tomografía de coherencia óptica (TCO), agudeza visual (AV) y presión intraocular (PIO), a un día pre-inyección en la primera inyección y después cada mes post inyección en 4 inyecciones subsecuentes. Evaluamos formación de catarata, células inflamatorias y signos de toxicidad.

Resultados. 10 ojos de 7 pacientes fueron tratados. La AV basal fue de  $0.9 \pm 0.53$  logMAR, a los cuatro meses fue  $0.73 \pm 0.58$  logMAR. ( $p=0.01$ ) El GFC basal fue  $398.3 \pm 230.3$   $\mu\text{m}$ , a cuatro meses fue  $304.2 \pm 167.4$   $\mu\text{m}$  ( $p=0.021$ ). La PIO basal fue  $12.5 \pm 2.3$  mm Hg, a los cuatro meses fue  $11.7 \pm 1.9$  mmHg ( $p=0.022$ ). No observamos formación de catarata, inflamación, infección intraocular o signos de toxicidad.

Conclusión. Concluimos que la inyección intravítrea de 500 µg/0.1 ml de diclofenaco es un tratamiento efectivo, duradero y no tóxico para reducir el edema macular diabético.

Palabras clave: edema macular, inyecciones intravítreas, diclofenaco, tomografía de coherencia óptica.

## Capítulo 1. Marco Teórico

El edema macular diabético (EMD) se define como el engrosamiento retinal que involucra o se aproxima a la mácula, el cual se desarrolla en pacientes con diabetes mellitus. El diagnóstico de EMD lo hacemos ya sea en la lámpara de hendidura o mediante tomografía de coherencia óptica (TCO) al observar engrosamiento de la retina foveal. La angiografía con fluoresceína (AGF) es útil en demostrar fuga de los capilares retinales. Debido a que puede existir fuga capilar sin presencia de edema, la angiografía no es el método ideal para evaluar pacientes con EMD.

La evaluación clínica del edema macular diabético deriva de las observaciones y hallazgos del Estudio para el Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), el cual definió el edema macular clínicamente significativo (EMCS) y recomendó su tratamiento con fotocoagulación focal con láser bajo los siguientes criterios:

- a. Edema retinal localizado a o dentro de las 500  $\mu\text{m}$  del centro de la mácula.
- b. Exudados duros a o dentro de las 500  $\mu\text{m}$  del centro de la mácula si está asociado con engrosamiento de la retina adyacente.
- c. Una zona de engrosamiento retinal mayor de 1 diámetro de disco si está localizado a 1 diámetro de disco del centro de la mácula<sup>5</sup>.

Actualmente existen métodos diagnósticos más precisos en detectar el edema macular diabético, como es el caso de la tomografía de coherencia óptica.

Una de las primeras clasificaciones tomográficas del EMD fue la realizada por Otani *et al* en 1999, usando tomografía de dominio temporal y que sigue vigente en la actualidad. Ellos reconocieron los siguientes patrones<sup>6</sup>:

Tipo 1 (Edema esponjiforme)	Engrosamiento de la fóvea con reflectividad óptica homogénea a través de todas las capas de la retina.
Tipo 2 (Edema macular cistoideo)	Engrosamiento de la fóvea con reflectividad óptica disminuida en la mayoría de las capas externas de la retina (cambios quísticos).
Tipo 3 (Desprendimiento de retina seroso)	Engrosamiento de la fóvea con acumulación de líquido subfoveal y distinción de borde externo de retina desprendida.
Tipo 3 A	Engrosamiento de la fóvea con formación de membrana epirretinal sin tracción vitreofoveal aparente
Tipo 3 B	Engrosamiento de la fóvea con formación de membrana epirretinal con tracción vitreofoveal aparente

La tomografía permite una evaluación cualitativa y cuantitativa del engrosamiento retinal, con la cual realizamos el diagnóstico; además permite mediciones micrométricas que nos permiten hacer la evaluación cuantitativa de los cambios

estructurales de la retina afectada y con esto realizar el seguimiento después del tratamiento del ojo del paciente.

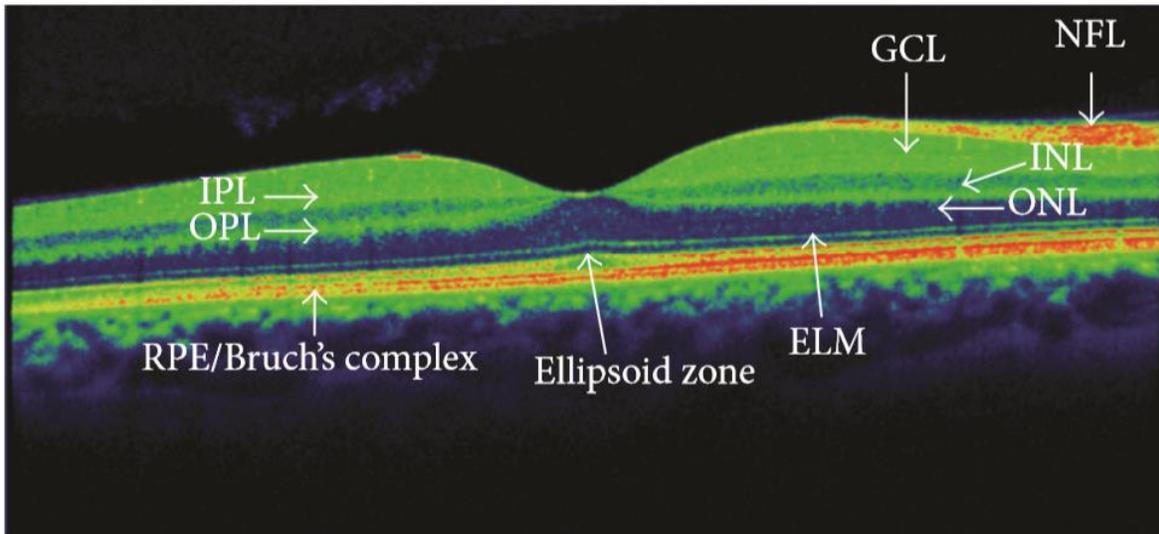


Imagen 1. Tomografía de coherencia óptica del área macular. Descripción de las diferentes áreas. RPE/Bruch's complex: complejo epitelio pigmentario de la retina/Membrana de Bruch; Ellipsoid zone (zona elipsoide) segmentos internos/externos de los fotorreceptores; ELM: membrana limitante externa; ONL: capa nuclear externa; INL: capa nuclear interna; OPL: capa plexiforme externa; IPL: capa plexiforme interna; GCL: capa de células ganglionares; NFL: capa de fibras nerviosas. La imagen ilustra las diversas capas de la retina en un corte tomográfico de alta resolución. Se observan las capas de un individuo sano. *Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. J Diabetes Res. 2016;2016:2156273.*

El EMD es una manifestación de enfermedad en la retina secundaria a la diabetes mellitus (DM). El origen del edema macular en los pacientes diabéticos es multifactorial, pero está establecido que la hiperglucemia es el principal detonante de la cascada de eventos que llevan al edema macular. La hiperglucemia puede inducir retinopatía mediante varios mecanismos<sup>7</sup>:

- Flujo aumentado a través de la vía de los polioles, donde existe un estrés oxidativo inducido por altas concentraciones séricas de glucosa.

- Aumento en la formación de los Productos Finales de la Glucosilación Avanzada (PFGA), lo cual altera proteínas de membrana, como las integrinas y sus receptores, por consiguiente, alterando interacciones cruciales con proteínas de la lámina basal. Al interactuar con un receptor específico de las células de Müller, los PFGA inducen la liberación de citosinas inflamatorias como el Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (FCEV), con una ruptura de la barrera hematorretinal y neurodegeneración retinal.
- Activación de las isoformas de la protein cinasa C, que condiciona un aumento en la producción de matriz extracelular y citocinas, contractilidad aumentada, permeabilidad, proliferación de células vasculares, activación de la fosfolipasa A2 del citosol e inhibición de la ATPasa de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>.

El EMD y la retinopatía diabética (RD) se caracterizan entonces por un desequilibrio entre factores proangiogénicos y factores antiangiogénicos, habiendo más de los primeros. El factor proangiogénico más estudiado es el FCEV. Este factor se encuentra en altas concentraciones en el vítreo de pacientes con RD y EMD, 10 veces más que en pacientes diabéticos que padecen RD y EMD. Los altos niveles de el FCEV aumentan la expresión de la Molécula de Adhesión Intercelular 1 (MAI-1), lo que lleva a leucostasis capilar retinal y aumento de los factores patogénicos de la microangiopatía diabética. También ocurre una disminución del Factor de Derivado del Epitelio Pigmentario (FDEP), el cual es un factor antiangiogénico e indispensable para mantener la integridad de la barrera hematorretinal interna.<sup>16</sup>

Estas alteraciones tienen como consecuencia la disrupción de la barrera hematorretinal interna, lo que lleva a daño de los pericitos endoteliales, extravasación de los componentes del plasma sanguíneo en el espacio intercelular retinal (lípidos, proteínas, líquido intersticial). Además de la acumulación de líquido procedente de la circulación retinal interna (componente vasogénico), el estado hiperglucémico crónico del paciente diabético condiciona disrupción de las membranas celulares, en consecuencia, aumento del líquido intracelular (componente citotóxico).<sup>16</sup>

Entonces, tenemos una combinación de diversos factores en el desarrollo del edema macular diabético: factores proangiogénicos y factores proinflamatorios.

En diversos estudios se ha demostrado el papel clave que juega el FCEV en la patogénesis del edema, de tal suerte que existe terapia farmacológica encaminada a este factor de crecimiento. Aun así, quedan cuestiones sin resolver aún hoy en día. ¿Es el FCEV el causante de la inflamación o es la inflamación la causante de la liberación del FCEV?

Actualmente las terapias farmacológicas para el EMD incluyen el uso de drogas anti-FCEV y corticoesteroides. Todos ellos con buenos resultados en cuanto a la mejoría visual y anatómica de la retina. La vía de administración de todos estos compuestos es la intravítrea, debido a las altas concentraciones terapéuticas y evitar la circulación sistémica. Se trata de una modalidad muy segura y que en muchas partes del mundo se realiza de forma ambulatoria en el consultorio.

Los anti-FCEV (aflibercept, ranibizumab y bevacizumab) tiene la particularidad de ser terapias blanco-específicas. Los estudios recientes han demostrado seguridad en su uso, pero sobre todo eficacia clínica. Tienen el inconveniente de ser tratamientos costosos, en particular ranibizumab y aflibercept.

Un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de la DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) comparó la eficacia clínica de aflibercept, bevacizumab y ranibizumab, donde trataron a los pacientes de forma mensual por razón necesaria y agregando fotocoagulación selectiva en casos seleccionados que no respondían al tratamiento. El seguimiento fue por 2 años. El estudio demostró que el promedio de inyecciones disminuía durante el segundo año de tratamiento, de una media de 15 a una media de 6, así como una mejoría en la puntuación por letras de agudeza visual (AV) de 12.8 para aflibercept, 10 para bevacizumab y 12.3 para ranibizumab. Entonces con estos tres fármacos se obtiene ganancia de AV a costa de múltiples inyecciones que disminuyen a partir del segundo año del tratamiento.<sup>8</sup>

Los esteroides intravítreos (dexametasona, fluocinolona y triamcinolona) también tiene adecuada eficacia clínica y anatómica, pero su uso crónico aumenta las posibilidades de desarrollar catarata e hipertensión ocular<sup>9</sup>.

El protocolo B del DRCR.net comparó la eficacia clínica de la fotocoagulación selectiva macular con láser vs acetónido de triamcinolona (1 mg y 4 mg). Los resultados al cabo de 3 años de seguimiento arrojaron una discreta mejoría de 5 letras para el tratamiento con láser comparado con 0 letras de ganancia respecto a la línea de base del estudio.

En cuanto a la disminución del grosor central foveal (GFC), los tres grupos presentaron mejoría del grosor central macular, pero el grupo de láser mantuvo un mayor porcentaje de ojos por debajo de las 250 micras (67% para el grupo de láser, 43% para el grupo de 1 mg y 51% para el grupo de 4 mg). En cuanto a la necesidad de cirugía de catarata se calculó una probabilidad acumulada a los 3 años de 31% en el grupo de láser, 46% en el grupo de 1 mg y 83% en el grupo de 4 mg<sup>10</sup>.

En estudios recientes, el uso de antiinflamatorios no esteroideos en cavidad vítrea, en particular diclofenaco, ha mostrado seguridad clínica, así como eficacia en diversos modelos experimentales y ensayos clínicos.

El diclofenaco sódico es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido fenilacético. Químicamente designado como ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]bencenoacético, sal monosódica, con un peso molecular de 318 Da y una osmolaridad de 300 mOsm/ml. que inhibe las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX1 y COX2 respectivamente). Tiene mayor selectividad por la COX2 así como lo hace el celecoxib<sup>23</sup>.

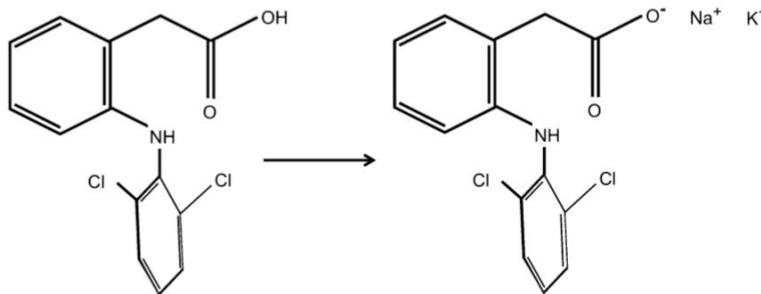


Figura 2. Estructura química de los productos del diclofenaco. A) Ácido de diclofenaco. B) Sal sódica Na<sup>+</sup> o potásica K<sup>+</sup> de diclofenaco<sup>24</sup>.

Es usado en

enfermedades reumáticas por su potente acción antiinflamatoria al inhibir la síntesis de prostaglandinas vía inhibición de las ciclooxigenasas.

La forma más habitual y comercial es la sal sódica del diclofenaco, permitiendo adecuada penetración tisular al ser una molécula de bajo peso molecular. La farmacocinética intravítrea del diclofenaco se ha estudiado en años recientes.

En un modelo animal [conejos] de uveítis por endotoxinas bacterianas de *Salmonella typhimurium*, se ha determinado la eficacia para reducir los niveles de leucocitos y prostaglandinas en cámara anterior, así como la farmacocinética intravítrea de diclofenaco (0.3 mg), ketorolaco (3 mg) y triamcinolona (2 mg). Este estudio determinó que la concentración en la retina y coroides de diclofenaco y ketorolaco no fue detectable luego de 24 horas y 48 horas respectivamente, al cabo de 4 horas de la inyección se detectó 13.43 µg/ml de diclofenaco y 128 µg/ml de ketorolaco; los autores hacen la observación que esta diferencia está dada por la dosis inicial de cada droga. Ambos compuestos fueron capaces de inhibir de forma satisfactoria tanto prostaglandinas y leucocitos. Comparado con los controles, diclofenaco y ketorolaco disminuyeron la concentración de leucocitos en 64% y 62% respectivamente ( $p=0.17$ ); además redujeron la concentración de prostaglandina E2 en 59% y 85%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.005$ )<sup>19</sup>.

Panahi et al., evaluaron la farmacocinética intravítrea de diclofenaco administrado vía oral, en un modelo animal de conejos con inflamación ocular inducida por quemadura química por hidróxido de sodio. Ellos demostraron que la concentración de diclofenaco en la cavidad vítrea fue 10 veces mayor en ojos inflamados que ojos control, luego de la ingesta de una suspensión de 100 mg de diclofenaco vía oral. Dos horas después de la administración de diclofenaco se determinó concentración intravítrea en el ojo

inflamado y el ojo control, siendo de  $2.658 \mu\text{g/ml} \pm 0.344$  vs.  $0.242 \mu\text{g/ml} \pm 0.0279$ ;  $p < 0.001$ . Al cabo de 4 horas de la administración se detectaron  $1.617 \mu\text{g/ml} \pm 0.527$  en ojo inflamado vs.  $0.148 \mu\text{g/ml} \pm 0.095$  en ojo control,  $p = 0.030$ . Los autores concluyen que la vía oral es una alternativa para alcanzar concentraciones intravítreas terapéuticas de diclofenaco<sup>20</sup>.

En el año 2008, la seguridad del ketorolaco y diclofenaco en cavidad vítrea de ratas ya ha sido reportada y comprobada mediante el uso del electrorretinógrafo por Kim et al., quienes reportaron una concentración segura para ketorolaco de 3 mg y para diclofenaco 300 mcg; debido a que el volumen de la cavidad vítrea del conejo es menos de la mitad que la del humano, dosis mayores de 300 mcg parecen ser seguras en el ojo humano<sup>11</sup>.

Elbendary et al., reportaron la comparación de la eficacia entre 500 mcg de diclofenaco y 4 mg de triamcinolona intravítrea, ambas formulaciones tomadas de las presentaciones comerciales diseñadas para inyección intramuscular; con resultados similares para ambos y sin efectos adversos durante 3 meses de seguimiento. Ellos registraron una disminución del GFC respecto de la medición basal de 45% para triamcinolona y de 36% para diclofenaco, sin diferencia estadística entre ambos grupos. La ganancia visual para el grupo de triamcinolona fue en promedio de 2 líneas en la cartilla de Snellen y para diclofenaco fue 1 línea, siendo un 68.7% de pacientes que mejoraron agudeza visual en el grupo de triamcinolona y 50% de pacientes en el grupo de diclofenaco<sup>12</sup>.

Komarowska et al, estudiaron el efecto tóxico de la preparación comercial del ketorolaco en la retina de los conejos albinos. Ellos determinaron que 3 mg de ketorolaco intravítreo es tóxico para la retina del conejo albino, después de 3 inyecciones repetidas de forma mensual. Cabe mencionar que la preparación del ketorolaco intravítreo tiene 10% de alcohol como conservador, pudiendo este, ser la causa de la toxicidad retinal; por tanto los autores de este estudio desaconsejan el uso de ketorolaco comercial para uso intravítreo<sup>13</sup>.

En el 2010, Soheilian et al, realizaron un estudio piloto de una serie de 10 casos para el tratamiento del edema macular de diversas causas: diabetes, uveítis, obstrucción de rama venosa retinal, pseudofáquico y neovascular. Ellos utilizaron 500 microgramos de diclofenaco sódico intravítreo en monodosis. Durante el seguimiento a 8 semanas, ellos no encontraron reacciones de toxicidad ocular a estas dosis; además observaron mejoría de la agudeza visual a las 8 semanas en 7 de los pacientes, 2 pacientes permanecieron sin cambios y solo un paciente presento baja visual. La mejoría de la agudeza visual no fue paralela al grosor macular central<sup>14</sup>.

Recientemente, en 2016, Tsilimbaris et al, reportaron dos casos con edema macular después de cirugía de catarata refractario a tratamiento local con AINES tópicos. Ellos utilizaron un régimen de tratamiento consistente en 4 inyecciones consecutivas al día (una inyección al día) de 500 mcg/0.05 ml de ketorolaco trometamina. A 6 meses de seguimiento observaron mejoría importante de la agudeza visual, un caso mejoró de 20/125 a 20/30 y el segundo caso mejoró de 20/60 a 20/20-2. Además observaron

normalización del grosor macular central en ambos casos y disminución de fuga mediante angiografía fluoresceínica<sup>15</sup>.

Aun cuando existe cierto debate en la utilización de fármacos dentro del ojo debido a su contenido de conservadores, recordemos que algunos fármacos diseñados para su uso intramuscular o intravenoso se usaron de forma experimental en cavidad vítrea, tal es el caso de los corticoesteroides (dexametasona, triamcinolona) y antibióticos (vancomicina, ceftriaxona, ceftazidima, etc), y hasta la fecha se han reportado pocos casos con reacciones adversas, comúnmente relacionadas con la toxicidad debida a las concentraciones altas cuando se experimentaba con estos fármacos.

## Capítulo 2. Planteamiento del Problema

¿Cuál es la eficacia de 500 µg/0.1 ml de diclofenaco intravítreo en dosis mensual para reducir el edema macular diabético medido por grosor foveal central mediante tomografía de coherencia óptica?

### Capítulo 3. Justificación

El edema macular diabético (EMD) es la causa principal de baja visual moderada en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 afectando aproximadamente al 7% de los pacientes según una revisión del año 2012.<sup>1</sup>

En una revisión reciente [2015], en estudios poblacionales se observó una prevalencia de EMD entre 4.2% y 7.9% en pacientes con DM tipo 1, y una prevalencia de 1.4% a 12.8% para pacientes con DM tipo 2. También esta misma revisión documentó la incidencia del EMD, siendo esta para pacientes con DM tipo 1 de 3.2% a 4.4% y para tipo 2 de 1.4% a 6.1%.<sup>2</sup>

En nuestro país, se ha identificado una prevalencia de edema macular diabético de forma variable, dependiendo del método diagnóstico y la población estudiada. Así, la serie más larga de pacientes es la reportada por Prado-Serrano *et al*<sup>3</sup>, con una prevalencia de edema macular por angiografía con fluoresceína (AGF) del 16%, pero tan alta como el 63.2% reportado por Lima-Gómez *et al*<sup>4</sup>.

Hasta la fecha no existen datos de países de América Latina distintos a México. Si lo comparamos con el 7% reportado en la literatura internacional en 2012<sup>1</sup>, la prevalencia parece ser mucho mayor en nuestro medio, pero cabe resaltar que en nuestro medio los estudios sufren de un sesgo debido a que se realizan en centros hospitalarios de referencia y concentración.

En nuestro servicio de Retina, en el Hospital Civil de Culiacán, unos de los principales motivos de consulta son retinopatía diabética y edema macular diabético. Muchos de estos pacientes cumplen criterios para ser tratados con fármacos antiangiogénicos (bevacizumab, ranibizumab o aflibercept), pero no siempre tienen los medios financieros para poder iniciar el tratamiento, ya que para obtener beneficio del mismo se requieren inyecciones mensuales. Entonces, el tratamiento con diclofenaco intravítreo es una alternativa eficaz y económica de acuerdo con lo investigado en la literatura

#### Capítulo 4. Hipótesis

La administración intravítrea de 500 mcg/0.1 mL de diclofenaco es eficaz para reducir el edema macular diabético en un 30% respecto a su medición basal

## Capítulo 5. Objetivos

### Objetivo General

Determinar la frecuencia de reducción del edema macular con la administración intravítrea de diclofenaco a 500 mcg/0.1 mL.

### Objetivos Específicos

- Determinar el promedio de agudeza visual antes y después de la administración intravítrea de diclofenaco a 500 mcg/0.1 mL.
- Determinar el promedio de presión intraocular antes y después de la administración intravítrea de diclofenaco a 500 mcg/0.1 mL.
- Determinar la frecuencia de eventos adversos como: formación de catarata, toxicidad retinal, inflamación intraocular, etc.

## Capítulo 6. Material y Métodos

### a. Diseño del estudio

Estudio cuasiexperimental, prospectivo, longitudinal, con pre prueba y post prueba de un solo grupo, no aleatorizado y no cegado.

### b. Universo del estudio

Pacientes adultos mayores de 18 años de edad con diagnóstico de edema macular diabético confirmado por tomografía de coherencia óptica.

### c. Lugar de realización

Servicio de Retina del Hospital Civil de Culiacán

### d. Período de tiempo de realización

1ero de marzo de 2017 a 30 de septiembre de 2018.

### e. Criterios de Inclusión

- Edades de 18 a 90 años.
- Género indistinto.
- Diagnóstico de edema macular diabético confirmado por tomografía de coherencia óptica.
- Agudeza visual mejor corregida peor de 20/40 (0.3 logMAR) o mejor de 20/400 (1.3 logMAR).

- No haber recibido tratamiento con antiangiogénicos al menos 3 meses antes.
- Firma de consentimiento informado.

f. Criterios de exclusión

- Retinopatía diabética proliferativa
- Catarata total
- Presión intraocular mayor de 21 mm Hg
- Ojos con vitrectomía previa.
- Inflamación intraocular (uveítis).
- Infección intraocular o de la superficie ocular.
- Antecedente de uveítis de repetición.
- Atrofia ocular (*ptisis bulbi*).
- Antecedente de evento vascular cerebral.
- Embarazo.

g. Criterios de eliminación

- Retiro voluntario del paciente.
- No acudir a las revisiones en el tiempo establecido.
- Haberse aplicado otro tratamiento intravítreo dentro de la duración del estudio.
- Haberse sometido a vitrectomía durante el tiempo que duró el estudio.
- Expediente clínico incompleto.

#### h. Análisis estadístico

Se realizó un ANOVA de medidas repetidas con comparaciones múltiples con respecto a la medición basal. Un valor de probabilidad menor a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

#### i. Cálculo del tamaño de la muestra.

Se estimó un tamaño de  $n=10$  ojos, para con una potencia de .80 detectar una diferencia de .15 en la AV antes y en la última consulta. Se fijó un nivel de significancia de .05 y se asumió una desviación estándar para las diferencias de .15. Se utilizó la fórmula t para diferencia de medias paradas.

#### j. Descripción general del estudio

El reclutamiento de los pacientes fue en el consultorio de retina del Hospital Civil de Culiacán. Los médicos oftalmólogos pertenecientes al servicio de Retina y Vítreo fueron quienes interroguen a los pacientes. Los médicos fueron los encargados de explicar plenamente al paciente y a su acompañante todos los puntos del consentimiento informado, en lenguaje coloquial, con el fin de que el paciente comprenda el objetivo del estudio, los riesgos y beneficios potenciales del mismo. La información obtenida de los pacientes fue registrada en el expediente clínico del paciente, así como en una hoja de recolección de datos que incluyó nombre del paciente, edad, sexo, tiempo con el diagnóstico de diabetes mellitus, número de inyección y fecha de aplicación, agudeza visual

mejor corregida expresada en logMAR, grosor foveal central en micras, presión intraocular en mm de Hg y eventos adversos: catarata, uveítis, endoftalmitis infecciosa y toxicidad retinal. Esta información fue guardada por un período de 5 años a partir de la fecha de su obtención.

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión antes mencionados fueron sometidos a la realización de una historia clínica completa y exploración oftalmológica apropiada que incluyó medición de agudeza visual mejor corregida, medición de presión intraocular con tonómetro de Goldmann, exploración biomicroscópica de segmento anterior y de fondo de ojo bajo midriasis farmacológica usando una lente de 78 D o 90 D, y medición de grosor foveal central con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral con equipo RTVue de OptoVue. Una vez hecho el diagnóstico, se excluyeron o eliminaron los pacientes que cumplieron con algún criterio de exclusión o eliminación antes descritos.

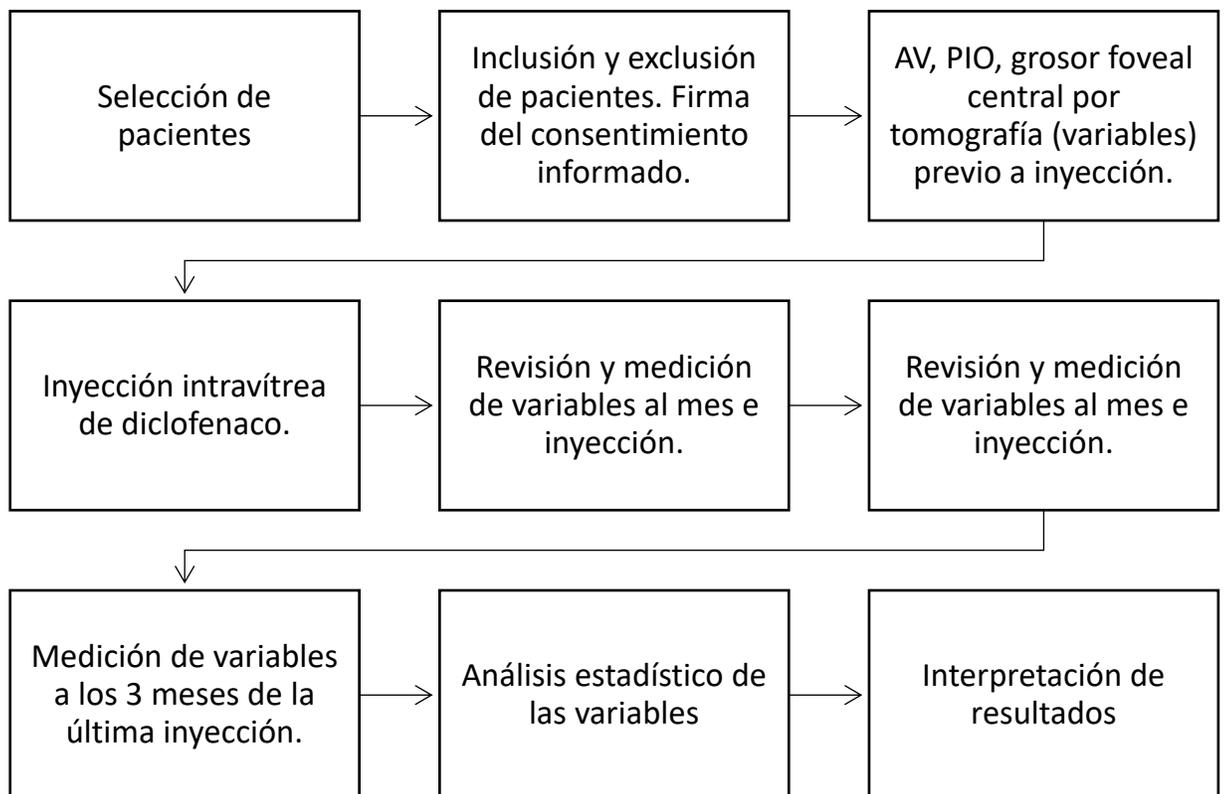
Se administraron de manera intravítrea diclofenaco a 500 mcg/0.1 ml en 4 ocasiones de forma mensual en pacientes con diagnóstico de edema macular diabético que cumplan con los criterios de inclusión antes mencionados. Medimos agudeza visual mejor corregida, grosor foveal central y presión intraocular en todos los pacientes, previo a la primera inyección y posteriormente al mes de cada inyección.

La preparación de la solución de diclofenaco intravítreo se llevó a cabo de la siguiente manera: usamos ampollas de diclofenaco de 75 mg/3 ml, de la marca Voltaren®, de Novartis™. Con técnica estéril, obtuvimos 1 ml de esta solución y aforamos a 5 ml con solución salina balanceada (SSB), de esta dilución, tomamos 0.1 ml con jeringas sin espacio muerto y aguja calibre 30G de 8 mm de longitud, de esta manera cada 0.1 ml de esta dilución contuvo 500 mcg de diclofenaco.

La inyección se llevó a cabo en el consultorio del servicio de retina, colocando 1 gota de tetracaína 0.5% en 3 ocasiones cada 5 minutos, luego realizamos asepsia y antisepsia de párpados con povidona yodada al 10% y al 5% para fondo de saco conjuntival durante 3 minutos. Marcamos el sitio de inyección a 3.5 mm del limbo corneoescleral temporal inferior, y con la ayuda de un hisopo de algodón estéril traccionamos del párpado inferior para visualizar mejor el sitio de inyección. Justo después de la inyección hicimos masaje con un hisopo de algodón estéril en el sitio de inyección para prevenir reflujo de líquido. Al final del procedimiento instilamos 1 gota de colirio de ciprofloxacino al 0.3% en fondo de saco y luego indicamos al paciente que lo aplique cada 4 horas por 3 días. No parchamos al paciente después de la inyección. Dimos datos de alarma al paciente: baja visual súbita, dolor ocular intenso o formación de secreción en fondo de saco. Se le instruyó al paciente acerca de las molestias propias de una inyección intravítrea así como del carácter benigno de las mismas, como son: sensación de cuerpo extraño en el sitio de la inyección después de pasar el efecto anestésico, visión borrosa en los primeros 5-10 minutos debido al

aumento de la presión intraocular transitoria después de la inyección, pero que al cabo de 30 minutos regresa a la visión previa a la inyección, hiperemia conjuntival transitoria de 1-2 horas de duración, hemorragia subconjuntival secundaria a la lesión de algún vaso o capilar conjuntival o episcleral, que dependiendo de la extensión de la misma puede durar desde un par de días hasta 2 semanas en resolver pero sin repercusión en la agudeza visual.

Diagrama de flujo del paciente.



k. Tabla de definición operacional de variables

Nombre de la variable	Indicadores	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional
Edema macular	Engrosamiento de la retina neurosensorial secundario a fuga de los capilares maculares	Cuantitativa continua.	Micras/micrones	Grosor macular central medido por tomografía de coherencia óptica, que cumpla características tomográficas de edema macular, valorado por becarios de retina
Agudeza visual	Cantidad de visión que es capaz de ver un ojo y discriminar como diferentes dos puntos próximos.	Cuantitativa continua	Cartilla de Snellen con conversión a escala logarítmica (logMar)	Capacidad de discriminar dos puntos diferentes a 6 metros de distancia.
Presión intraocular	Presión o tensión interna del contenido intraocular que es ejercida sobre la	Cuantitativa continua	Mm de Hg, medido en el tonómetro de Goldmann.	Presión intraocular entre 10-20 mm de Hg medida con tonómetro de aplanamiento de Goldmann

	esclera y determinada por el equilibrio entre la producción y salida del humor acuoso y la resistencia de la esclera a ser distendida.			
--	---	--	--	--

I. Estandarización de los instrumentos de medición

- Agudeza visual: Medida usando la cartilla de Snellen situada a 6 metros de distancia y con la mejor corrección óptica posible con gafas.
- Biomicroscopia: Lámpara de hendidura marca Haag-Streit o Topcon.
- Fundoscopia: Lentes de condensación de 78 D o 90 D.
- Presión intraocular: Medida con tonómetro de aplanamiento de Goldmann.
- Tomografía de Coherencia Óptica: Tóмоgrafo de dominio espectral RTVue, de la marca OptoVue.

## Capítulo 7. Resultados

La muestra consistió en siete pacientes con edad entre 49 y 83 años en un promedio de  $66.7 \pm 11.8$  años, 4 (57.1%) femeninos y 3 (42.9%) masculinos, con diabetes Tipo 2. Y con obesidad e hipertensión 5 (71.1%). Se analizaron 10 ojos.

**CUADRO 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES**

<b>N</b>	Pacientes	7
	Ojos	10
<b>EDAD</b>	Mínimo	49
	Máximo	83
	Media	$66.7 \pm 11.8$
<b>GÉNERO</b>	Femenino	4 (57.1%)
	Masculino	3 (42.9%)
<b>TIPO DE DIABETES</b>	Diabetes tipo 2	7 (100%)
<b>HIPERTENSIÓN</b>		5 (71.4%)
<b>OBESIDAD</b>		5 (71.1%)

Con respecto a la AV mejor corregida se observó una mejoría significativa ( $p=.011$ ) a partir del primer mes, iniciando con un basal promedio de  $.90 \pm .53$  logMar en el Mes 1 promedió  $.73 \pm .58$  con una diferencia de 0.16 logMar. Misma diferencia observada al mes 4. Ver cuadro 2 y gráfico 1

Se observó un cambio significativo ( $p<.05$ ) de la PIO y del grosor foveal central. Para la PIO el promedio basal fue de  $12.5 \pm 2.3$  mmHg y disminuyó significativamente

(p=.022) al mes 2 en .8 mmHg promediando 11.7±1.9 mmHg mismo promedio observado al cuarto mes.

El grosor foveal central basal promedio fue de 398.3±230.3 mm observando una disminución significativa al segundo mes (p=.024) de 93.2 mm promediando 305.1±166.2. El promedio final de grosor fue de 304.2±167.4 mm en el cuarto mes.

Cuadro 2. Comparaciones con la medición basal de AVMC, GFC y PIO

<b>Medida</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Media</b>	<b>Diferencia de medias contra Basal</b>	<b>p</b>
<b>AVMC</b>	Basal	.90±.53	--	
	Mes 1	.96±.51	-0.06	0.462
	Mes 2	.87±.59	0.03	0.737
	Mes 3	.73±.58	0.16	0.011
	Mes 4	.73±.58	0.16	0.011
<b>GFC</b>	Basal	398.3±230.3	--	
	Mes 1	340.7±180.9	57.6	0.069
	Mes 2	318.4±165.6	79.9	0.051
	Mes 3	305.1±166.2	93.2	0.024
	Mes 4	304.2±167.4	94.1	0.021
<b>PIO</b>	Basal	12.5±2.3	--	
	Mes 1	11.5±1.4	1	0.148
	Mes 2	11.8±1.8	0.7	0.242
	Mes 3	11.7±1.9	0.8	0.022
	Mes 4	11.7±1.9	0.8	0.022

Figura 1. Medias de agudeza visual mejor corregida (LogMar)

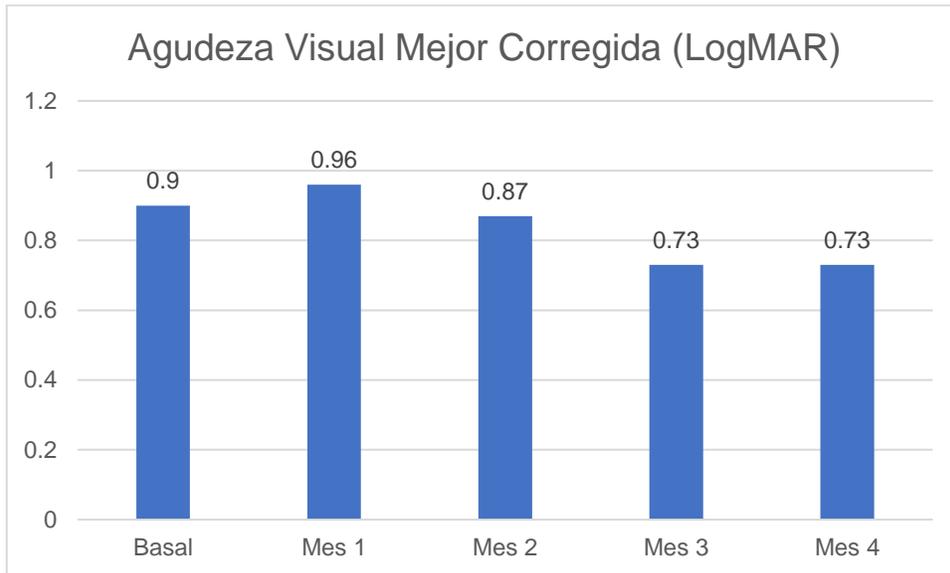


Figura 2. Medias de grosor foveal central

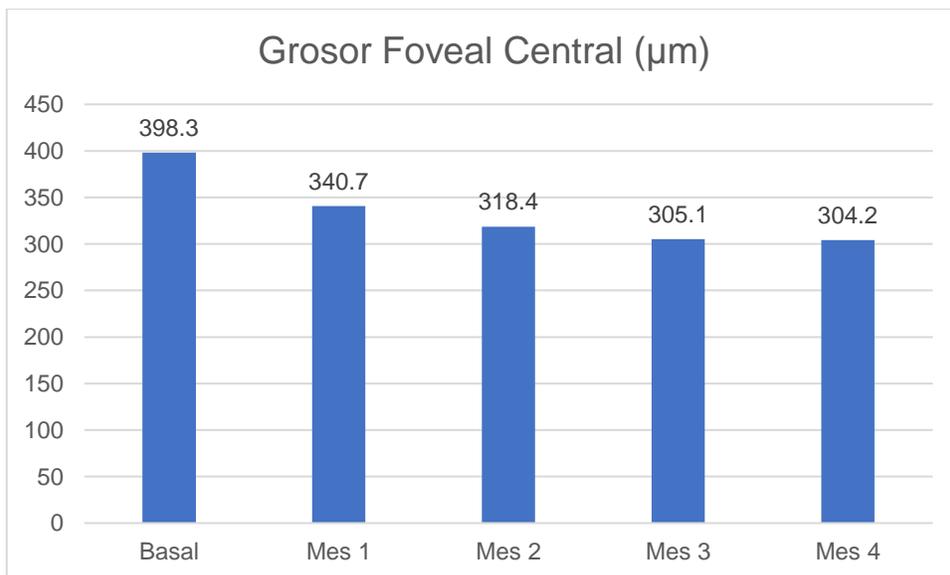
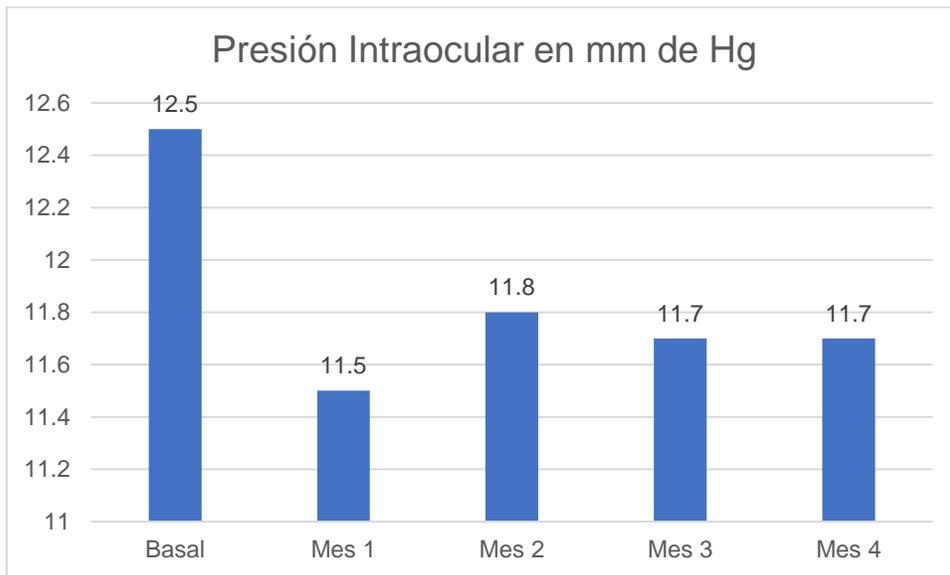


Figura 3. Medias de presión intraocular



## Capítulo 8. Discusión

El presente estudio demostró que el uso de diclofenaco intravítreo fue eficaz en mejorar la agudeza visual, así como el grosor foveal central, si bien no resolvió por completo el edema macular en los ojos estudiados. Como hallazgo en nuestro estudio, encontramos una discreta disminución de la PIO, del 0.8 mm Hg en promedio al final del estudio.

En un ensayo clínico aleatorizado, compararon diclofenaco y bevacizumab para edema macular diabético. Reportaron mejoría funcional mayor en el grupo de diclofenaco ( $p=0.033$ ) comparado con el grupo de bevacizumab, pero no encontraron diferencias respecto al grosor foveal. No observaron diferencias o cambios significativos en la presión intraocular con el uso de ambos fármacos<sup>25</sup>.

En otro ensayo clínico aleatorizado, donde se comparó diclofenaco y triamcinolona, observaron mejoría del grosor foveal estadísticamente significativa en ambos grupos, diclofenaco ( $p=0.01$ ) y triamcinolona ( $p=0.02$ ), y al compararlos entre ellos no hubo diferencia estadística. La AV mejoró en ambos grupos, en un 50% en los pacientes de diclofenaco y 68.7% de pacientes de triamcinolona, aunque en el grupo de diclofenaco no alcanzó la significancia estadística ( $p=0.14$ ), en el grupo de triamcinolona la tuvo( $p=0.05$ )<sup>12</sup>.

Otro punto por resaltar es la nula incidencia de eventos adversos como toxicidad, desarrollo de catarata, hipertensión ocular o signos de inflamación intraocular,

comparable con los otros estudios publicados, dando un adecuado perfil de seguridad al diclofenaco.

Lo anterior abre la posibilidad de una nueva arma terapéutica para el tratamiento del edema macular diabético, así como de otros tipos de edema de origen inflamatorio que pueden verse beneficiados de los AINE intravítreos.

Nuestro estudio tuvo varias limitaciones y debilidades, si bien concuerda con los estudios publicados en la literatura, el reducido número de pacientes, un solo brazo de estudio, así como el período de seguimiento de 3 meses le resta fortaleza.

## Capítulo 9. Conclusiones

Concluimos que el tratamiento intravítreo mensual de diclofenaco a 500 mcg/0.1 ml es eficaz para reducir el edema macular diabético en el corto plazo. Aun así, observamos mejorías estadísticamente significativas en cuanto a GFC y AV; además de que el tratamiento mostró un perfil de seguridad adecuado al no presentar eventos adversos en los ojos estudiados.

## Capítulo 10. Aspectos éticos

El presente protocolo cumple con la normatividad internacional propia de los trabajos de investigación en humanos como es la Declaración de Helsinki de 1964, la cual se actualizó en octubre de 2013 por la Asociación Médica Mundial<sup>17</sup>; el código de Nuremberg de 1947<sup>21</sup>; además cumple con lo dispuesto en el Artículo 100 y 102, Título Quinto de Investigación para la Salud, de la Ley General de Salud<sup>18</sup> en lo correspondiente a investigación en seres humanos. Para este efecto, se presenta por escrito el consentimiento informado tal cual se presentará al paciente o representante legal.

Con este protocolo de investigación pretendemos obtener información sobre tratamientos alternativos para el edema macular diabético, que sean igual de efectivos que la terapia a base de antiangiogénicos pero más económicos, a mayor disposición para la población de bajos recursos que nosotros atendemos en el Hospital Civil de Culiacán.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (2014), en su artículo 17, el presente protocolo de investigación se clasifica como investigación con riesgo mayor al mínimo; así también, este estudio es clasificado como investigación farmacológica de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 65 del mismo reglamento<sup>22</sup>.

Toda la información obtenida de este protocolo de estudio será confidencial y será utilizada con fines estadísticos y metodológicos. No divulgaremos información personal de los pacientes o los investigadores a menos que sean solicitados con fines legales. Al término del protocolo y una vez obtenidos los resultados finales, desecharemos toda aquella información no útil para el procesamiento de la información.

Los investigadores de este protocolo declaran ausencia de conflicto de interés alguno, esto a causa de que el laboratorio encargado de la producción del fármaco, en este caso Novartis, no brindará apoyo material ni financiero para la realización de este protocolo.



## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN PROYECTO DE INVESTIGACION

Universidad Autónoma De Sinaloa  
Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud  
Hospital Civil de Culiacán



Este formulario de Consentimiento Informado se dirige a hombre y mujeres que son atendidos en el Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud y Hospital Civil de Culiacán y que se les invita a participar en la Investigación titulada: Diclofenaco intravítreo para reducir el edema macular en pacientes con edema macular diabético del Hospital Civil de Culiacán

NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL: Gilberto Noé Gutiérrez Ruiz

NOMBRE DE LOS INVESTIGADORES ASOCIADOS: Efraín Romo García, Alonso Meza Anguiano, Silvia Paz Camacho, Abel Ramón Concepción, Talía Jazmín Romero Mendizabal y Sergio Sital Gastelum.

Este documento de Consentimiento Informado tiene dos partes:

- INFORMACION: Proporciona información para el estudio
- FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO: Para firmar si está de acuerdo en participar

Se le dará una copia del Documento completo de Consentimiento Informado.

### PARTE 1: INFORMACION

#### INTRODUCCIÓN:

Yo soy Gilberto Noé Gutiérrez Ruiz, trabajo para el Centro de Investigación en Docencia y Ciencias de la Salud. Estamos investigando sobre edema macular diabético. Le voy a dar información e invitarle a participar, de decidirse, puede hablar con alguien que se sienta cómodo sobre la investigación.

Puede que haya algunas palabras que no entienda. Por favor, me detiene según le informo para darme tiempo a explicarle. Si tiene preguntas después, puede preguntarme a mí o a otros miembros del equipo de investigadores.

#### PROPÓSITO:

*El edema macular diabético es la principal causa de baja visual en las personas con diabetes. Hoy en día, el tratamiento que ayuda en la mejoría del edema macular diabético es a base de inyecciones adentro del ojo de medicamentos especiales llamados antiangiogénicos como son ranibizumab, bevacizumab y aflibercept. Nosotros estamos investigando el efecto del uso intraocular de diclofenaco para disminuir el edema macular.*

#### TIPO DE INTERVENCIÓN DE INVESTIGACIÓN:

*Esta investigación incluirá inyecciones intraoculares mensuales en el ojo a tratar y también revisiones mensuales después de cada inyección.*

#### SELECCIÓN DE PARTICIPANTES:

*Estamos invitando a todos los adultos con edema macular por diabetes que son atendidos en el Hospital Civil para participar en la investigación sobre el efecto de diclofenaco intraocular.*

#### PARTICIPACION VOLUNTARIA:

*Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en este Hospital y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.*

#### **INFORMACION SOBRE EL FARMACO EN ENSAYO (DICLOFEANCO):**

*El fármaco que estamos probando en esta investigación se llama diclofenaco. Este medicamento se usa comúnmente vía oral para aliviar dolor articular o de origen inflamatorio como sucede en enfermedades reumáticas. Nosotros estamos investigando el probable beneficio del medicamento usándolo vía intraocular para disminuir la inflamación causada en la retina por la diabetes. A este tipo de estudio le llamamos fase III que es la administración de un medicamento de investigación a grupos grandes de pacientes (generalmente externos o ambulatorios), para definir su utilidad terapéutica e identificar reacciones adversas, interacciones y factores externos que puedan alterar el efecto del medicamento*

*La compañía Novartis es quien fabrica el medicamento que usaremos en la investigación, comercialmente llamado Voltaren. Este medicamento no está aprobado para su uso intraocular pero se ha usado vía intraocular en otras investigaciones internacionales en humanos y a la fecha no se han reportado reacciones adversas.*

#### **PROCEDIMIENTOS Y PROTOCOLO:**

El medicamento que se administra mediante una inyección en el ojo se conoce como intravítrea. La manera en que se aplica es a través de una inyección en un sitio específico del ojo, en la parte blanca del ojo (esclera), bajo anestesia tópica para evitar cualquier tipo de dolor o molestia. El medicamento, después de la inyección, comienza a actuar en las estructuras de la mácula, disminuyendo el edema (inflamación/hinchazón). El uso de diclofenaco sódico dentro del ojo ha mostrado ser seguro y no tóxico para las estructuras dentro del ojo, en algunos estudios con pocos pacientes. Su uso se ha recomendado para el edema macular de origen inflamatorio no infeccioso. Nuestra investigación tiene como meta conocer el beneficio del diclofenaco inyectado dentro del ojo.

*Si encontramos que la medicina que se está usando no tiene efecto deseado, o tiene el alcance que desearíamos, usaremos lo que se denomina “medicina rescate”. La medicina que usaremos se denomina ranibizumab, este medicamento es el tratamiento estándar para el edema macular diabético, también usado de forma intraocular.*

#### **DURACION:**

*La investigación durará 6 meses en total. Haremos un revisión detallada cada mes después de cada inyección intraocular.*

#### **EFECTOS SECUNDARIOS:**

*El uso de diclofenaco intravítreo puede tener efectos secundarios propios de la inyección intravítrea, los cuales son transitorios y benignos en la mayoría de los casos, como son: sensación de cuerpo extraño en el sitio de la inyección después de pasar el efecto anestésico, visión borrosa en los primeros 5-10 minutos debido al aumento de la presión intraocular transitoria después de la inyección, pero que al cabo de 30 minutos regresa a la visión previa a la inyección, ojo rojo transitoria de 1-2 horas de duración, sangrado de la superficie del ojo secundario a la lesión de algún vaso o capilar conjuntival o episcleral, que dependiendo del extensión del mismo puede durar desde un par de días hasta 2 semanas en resolver pero sin repercusión en la agudeza visual.*

#### **RIESGOS:**

*Al participar en esta investigación es posible que usted se exponga a un riesgo mayor que si no lo hiciera. Todo procedimiento o intervención en medicina tiene riesgos, la administración de cualquier medicamento vía oral o intravenosa o intravítrea, así como los procedimientos quirúrgicos, suponen riesgos. A continuación, explicamos los riesgos de una inyección en el interior del ojo:*

*1.- Riesgo de infección: el procedimiento se realiza inyectando directamente el ojo y al hacer esto se invade el interior de este, el riesgo de infección es bajo, pero existe y en caso de ocurrir se le considera grave, en algunos casos se llega a perder el globo ocular. En toda inyección intravítrea se toman las medidas internacionales de prevención de infecciones, pero está comprobado científicamente que una infección no es evitable al cien por ciento, es decir, aun, tomando todas las medidas puede ocurrir.*

*En caso de que este evento desafortunado ocurriera usted como paciente de la institución será tratado de acuerdo con el protocolo de atención que la institución tenga destinado para estos casos.*

*2.- Inflamación severa dentro del ojo: El uso de cualquier medicamento dentro del ojo supone la introducción de moléculas o partículas ajenas al ojo y puede ocurrir que el organismo no la acepte del todo y se traduzca en una inflamación muy severa dentro del ojo, produciendo una pérdida visual en ocasiones permanente, el riesgo de este evento es bajo, pero existe.*

*3.- Desprendimiento de retina: la retina en condiciones normales está pegada al interior del ojo, de manera perfecta. Al introducir un líquido (medicamento) al ojo, se genera movimiento del gel del ojo (vítreo) y este movimiento en pacientes susceptibles les puede originar que la retina se mueva, se desgarre y se desprenda de su posición normal. De ocurrir también se le considera grave, pero es tratable, igualmente se aplicará el protocolo de atención destinado en la institución para dicha condición.*

*4.- Catarata traumática: en nuestro ojo tenemos un lente natural con el cual en condiciones normales nacemos, este lente se le conoce como cristalino. Al introducir el medicamento por medio de una jeringa dentro del ojo, un movimiento del ojo del paciente puede originar que la jeringa golpee al cristalino y lo opaque, este fenómeno es llamado catarata; para evitar este riesgo durante el procedimiento, se mide un sitio seguro y se le ayuda al paciente a no mover su ojo, pero el riesgo de que ocurra este fenómeno existe y el paciente lo debe conocer.*

*5.- Oclusiones de la arteria central de la retina: este fenómeno va más ligado al aumento de la presión intraocular que se produce al inyectar un líquido dentro del ojo que al medicamento en sí, se toman todas las medidas para controlar el aumento de la presión del ojo después de la inyección, pero aun así se han reportado casos en la literatura a nivel mundial de este hecho, y de ocurrir es malo para el pronóstico visual.*

*6.- Sangrado dentro del ojo (Hemorragia vítrea), siempre al invadir al cuerpo humano, existe el riesgo de que pueda sangrar, los tejidos humanos en su mayoría tienen un riesgo sanguíneo importante y el ojo no es la excepción, el riesgo de sangrar es bajo, pero existe y puede ir de un sangrado mínimo hasta un sangrado muy importante.*

*Trataremos de disminuir la posibilidad de que ocurran estos hechos, pero si algo inesperado ocurre, le proporcionaremos los números de teléfono a los que nos puede llamar.*

#### **BENEFICIOS:**

*Si usted participa en esta investigación, tendrá los siguientes beneficios: cualquier enfermedad en el intervalo será tratada sin costo. Puede que no haya beneficio para usted, pero es probable que su participación nos ayude a encontrar una respuesta a la pregunta de investigación. Puede que no haya beneficio para la sociedad en el presente estado de la investigación, pero es probable que generaciones futuras se beneficien.*

#### **CONFIDENCIALIDAD:**

*Con esta investigación, se realiza algo fuera de lo ordinario en su comunidad. Es posible que otros miembros de la comunidad saben que usted participa, puede que le hagan preguntas. Nosotros no compartiremos la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que recojamos por este proyecto se mantendrá confidencial. La información acerca de usted que se recogerá será puesta fuera del alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de usted tendrá un número en lugar de su nombre. Solo los investigadores sabrán cuál es su número y se mantendrá la información encerrada en archivos bajo llave. No será compartida ni entregada a nadie excepto (nombre quien tendrá acceso a la información, tal como patrocinadores de la investigación, su médico, etc.)*

#### **COMPARTIENDO RESULTADOS:**

*El conocimiento que obtengamos por realizar esta investigación se compartirá con usted antes de que se haga disponible al público. No se compartirá información confidencial. Habrá pequeños encuentros en la comunidad y estos se anunciarán. Después de estos encuentros, se publicarán los resultados para que otras personas interesadas puedan aprender de nuestra investigación.*

#### **DERECHO DE NEGARSE O RETIRARSE:**

*Usted no tiene porqué participar en esta investigación si no desea hacerlos y el negarse a participar no le afectará en ninguna forma a que sea tratado en este Hospital. Usted todavía tendrá todos los beneficios que de otra forma tendría en este Hospital. Puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento que desee sin perder sus derechos como paciente aquí. Su tratamiento en esta clínica no será afectado en ninguna forma.*

**A QUIEN CONTACTAR:**

**Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por el Comité de Etica en Investigación del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud en el Hospital Civil de Culiacán, que es un Comité cuya tarea es asegurarse de que se protege de daños a los participantes en la investigación. Si usted desea averiguar más sobre este Comité, contacte a la presidenta del Comité, la Dra. Martha Elvia Quiñónez Meza, con dirección en Eustaquio Buelna No. 91, Col. Gabriel Leyva, teléfono 7132606 y 7137978 extensión 19.**

PARTE 2. FORMULARIO DEL CONSENTIMIENTO



**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
Universidad Autónoma De Sinaloa  
Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud  
Hospital Civil de Culiacán



**TITULO DE LA INVESTIGACION:**

Diclofenaco intravítreo para reducir el edema macular en pacientes con edema macular diabético del Hospital Civil de Culiacán

*He sido invitado a participar en una investigación para \_\_\_\_\_. Me han informado de los riesgos \_\_\_\_\_. También me han informado que recibiré de forma gratuita el medicamento \_\_\_\_\_.*

*Mi médico me dio una explicación clara y leí la información sobre la investigación, tuve oportunidad de hacer preguntas y mis dudas han sido resueltas. Acepto voluntariamente participar en este estudio y entiendo que tengo derecho a retirarme de la investigación, sin perder mis derechos como paciente de este Hospital.*

**NOMBRE DEL PARTICIPANTE:** \_\_\_\_\_

**DIRECCION:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**TELEFONO:**

\_\_\_\_\_

**FECHA:** (día, mes, año): \_\_\_\_\_

**FIRMA DEL PARTICIPANTE:** \_\_\_\_\_

**NOMBRE DEL TESTIGO:** \_\_\_\_\_ **PARENTESCO:**

\_\_\_\_\_

**DIRECCION:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**TELEFONO:**

\_\_\_\_\_

**FECHA:** (día, mes, año): \_\_\_\_\_

**FIRMA DEL TESTIGO:** \_\_\_\_\_

**NOMBRE DEL TESTIGO:** \_\_\_\_\_ **PARENTESCO:**  
\_\_\_\_\_

**DIRECCION:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ **TELEFONO:**  
\_\_\_\_\_

**FECHA:** (día, mes, año): \_\_\_\_\_

**FIRMA DEL TESTIGO:** \_\_\_\_\_

**NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN SOLICITO EL CONSENTIMIENTO:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

PARTE 2: FORMULARIO DEL CONSENTIMIENTO  
Si el participante es Analfabeto



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
Universidad Autónoma De Sinaloa  
Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud  
Hospital Civil de Culiacán



TITULO DE LA INVESTIGACION:

Diclofenaco intravítreo para reducir el edema macular en pacientes con edema macular diabético del Hospital Civil de Culiacán

*He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirмо que el individuo ha dado consentimiento libremente.*

NOMBRE DEL TESTIGO: \_\_\_\_\_ Parentesco:

\_\_\_\_\_

Dirección:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Teléfono:

\_\_\_\_\_

FECHA: (día, mes, año): \_\_\_\_\_

FIRMA DEL TESTIGO: \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL PARTICIPANTE:

\_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Teléfono:

\_\_\_\_\_

FECHA: (día, mes, año): \_\_\_\_\_ HUELLA DACTILAR:

\_\_\_\_\_

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN SOLICITO EL CONSENTIMIENTO:

\_\_\_\_\_

## Capítulo 11. Recursos y financiamiento

Todos los recursos obtenidos para este protocolo de estudio derivan de las propias aportaciones del Hospital Civil de Culiacán.

## Referencias bibliográficas

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012 ;35(3):556-64.
2. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and Vision*. 2015;2:17.
3. Prado-Serrano y cols. Prevalencia clínica-fluorangiográfica de la retinopatía diabética (1977-2004). *Rev Mex Oftalmol* 2005; 79(4): 187-192. Spanish
4. Lima Gómez V, Olivares-Morales OE, Razo-Blanco-Hernández DM, Hernández-Rojas ML. Visual deficits at the time of diagnosing clinically significant macular edema in Mexican diabetics. *Salud Publica Mex*. 2008 ;50(5):354-355. Spanish
5. Kinyoun J, Barton F, Fisher M, et al. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmology*. 1989; 96:746-750.
6. Ruia S, Saxena S, Gemmy Cheung CM, Gilhotra JS, Lai TY. Spectral Domain Optical Coherence Tomography Features and Classification Systems for Diabetic Macular Edema: A Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016 Sep-Oct;5(5):360-7.
7. Fogli S, Mogavero S, Egan CG, Del Re M, Danesi R. Pathophysiology and pharmacological targets of VEGF in diabetic macular edema. *Pharmacol Res* 2016; 103:149-57.

8. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-1359.
9. Ford JA, Lois N, Royle P, et al. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013 1;3(3).
10. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Three-year Follow Up of a Randomized Trial Comparing Focal/Grid Photocoagulation and Intravitreal Triamcinolone for Diabetic Macular Edema. *Archives of ophthalmology*. 2009;127(3):245-251.
11. Kim SJ, Adams NA, Toma HS, Belair ML, Thorne JE, Green WR, Jabs DA. Safety of intravitreal ketorolac and diclofenac: an electroretinographic and histopathologic study. *Retina* 2008(4):595-605.
12. Elbendary AM, Shahin MM. Intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone acetate in the treatment of diabetic macular edema. *Retina* 2011 (10):2058-64.
13. Komarowska I, Heilweil G, Rosenfeld PJ, Perlman I, Loewenstein A. Retinal toxicity of commercially available intravitreal ketorolac in albino rabbits. *Retina* 2009 (1):98-105.
14. Soheilian M, Karimi S, Ramezani A, Peyman GA. Pilot study of intravitreal injection of diclofenac for treatment of macular edema of various etiologies. *Retina* 2010(3):509-514.
15. Tsilimbaris MK, Tsika C, Kymionis GD. Intravitreal ketorolac for the treatment of chronic cystoid macular edema after cataract surgery. *Ther Clin Risk Manag* 2016(12):177-82.

16. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res.* 2016; 2016:2156273.
17. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013 Nov 27;310(20):2191-4.
18. Artículo 100, Título Quinto. Investigación para la Salud. Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación. 22 de junio de 2017. <http://www.ordenjuridico.gob.mx/Documentos/Federal/pdf/wo11037.pdf>
19. Barañano DE, Kim SJ, Edelhauser HF, Durairaj C, Kompella UB, Handa JT. Efficacy and pharmacokinetics of intravitreal non-steroidal anti-inflammatory drugs for intraocular inflammation. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:1387-1390.
20. Panahi Y, Naderi M, Jadidi K, Hoseini H, Abrishami M. Efficacy of systemic diclofenac sodium on intravitreal concentration. *Int Ophthalmol* 2017. DOI 10.1007/s10792-016-0428-8.
21. The Nuremberg Code (1947) In: Mitscherlich A, Mielke F. Doctors of infamy: the story of the Nazi medical crimes. New York: Schuman, 1949: xxiii-xxv.
22. Artículo 17, Título Segundo. De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo I. Disposiciones comunes. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Diario Oficial de la Federación. 2 de abril de 2014.
23. Rodrigues EB, Farah ME, Bottós JM, Bom Aggio F. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of Retinal Diseases. *Dev Ophthalmol.* 2016; 55:212-20.

24. Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani P, Young C. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*. 2015 May;75(8):859-77.
25. Soheilian M, Karimi S, Ramezani A, Montahai T, Yaseri M, Soheilian R, Peyman GA. Intravitreal diclofenac versus intravitreal bevacizumab in naive diabetic macular edema: a randomized double-masked clinical trial. *Int Ophthalmol*. 2015 Jun;35(3):421-8.