

La angiografía fluoresceínica en la retinopatía diabética

Diabetic macular edema. Diagnosis and clinical findings

X. Maseras, A. Rey, E. Tsiroukis, I. Jürgens

Resumen

La angiografía fluoresceínica sigue siendo una exploración complementaria muy importante en la evaluación de la retinopatía diabética, aportando datos de interés sobre la vascularización retiniana. La correcta interpretación de las imágenes obtenidas nos ayuda a clasificar la retinopatía diabética y a valorar las mejores opciones terapéuticas y su pronóstico visual. Los nuevos angiógrafos de campo amplio nos permiten a su vez conocer la extensión real de la enfermedad retiniana.

Resum

La angiografia fluoresceínica segueix sent una exploració complementària molt important en l'avaluació de la retinopatia diabètica, aportant dades d'interès sobre la vascularització retiniana. La correcta interpretació de les imatges obtingudes ens ajuda a classificar la retinopatia diabètica i a valorar les millors opcions terapèutiques i el pronòstic visual. Els nous angiògrafs de camp ampli ens permeten a la vegada conèixer l'extensió real de la malaltia retiniana.

Abstract

Fluorescein angiography remains an important complementary examination in the evaluation of diabetic retinopathy, providing important information on retinal vascularization. The correct interpretation of the images obtained helps us to classify diabetic retinopathy and evaluate the best treatment options and the visual prognosis. The new wide-field angiography allows us to know the real extent of the retinal disease.

6.2. La angiografía fluoresceínica en la retinopatía diabética

Diabetic macular edema. Diagnosis and clinical findings

X. Maseras, A. Rey, E. Tsiroukis, I. Jürgens

Institut Català de la Retina. Barcelona.

Correspondencia:

Xavier Maseras

E-mail: xavimase@hotmail.com

Introducción

La retinopatía diabética (RD) se diagnostica con una exploración oftalmológica minuciosa con lámpara de hendidura y con el oftalmoscopio indirecto. Sin embargo, las exploraciones complementarias, como la angiografía fluoresceínica (AGF), también aportan información valiosa que, en ocasiones, no se obtiene mediante la exploración clínica, permitiendo evaluar de forma más aproximada la gravedad del proceso¹, la opción terapéutica más adecuada y el pronóstico visual. La AGF aporta datos de interés sobre la integridad de la vascularización retiniana y sobre el estado de las barreras hematorretinianas interna y externa, que con frecuencia se alteran significativamente en la RD.

La AGF, descrita por primera vez por Novotny y Alvis en 1961², se basa en el fenómeno de la fluorescencia, que es la propiedad que presenta la fluoresceína para emitir parte de energía radiante que recibe en forma de luz visible, de una longitud de onda mayor que la incidente. En el proceso, la molécula de fluoresceína sódica, cuyo pico máximo de absorción es de 490 nm, va a ser excitada por luz azul y emitirá una luz verde amarillenta con una longitud de onda de 520-530 nm, que será recogida por el sistema fotográfico. La fluoresceína se une hasta en un 80% a las proteínas plasmáticas, particularmente a la albúmina, y en condiciones normales no atraviesa las barreras hematorretinianas. Es metabolizada en los riñones

y eliminada a través de la orina en las siguientes 24-36 horas de la administración. La angiografía es bien tolerada por la mayoría de los pacientes y las reacciones adversas más frecuentes pueden ser náuseas y vómitos, con una incidencia estimada de menos de un 5% de los casos y una reacción adversa grave en una de cada 1.900 angiografías^{3,4}, incluyendo la muerte en 1/200.000 pacientes. La fluoresceína atraviesa la placenta hacia la circulación fetal, pero no se han documentado efectos perjudiciales en el feto⁵.

La realización de angiografías con administración de fluoresceína por vía oral fue descrita en 1979 obteniendo unas imágenes de pobre calidad, pero el sistema de láser confocal permite actualmente la obtención de unas mejores imágenes, aunque de momento su uso no está extendido^{6,7}.

La AGF no está indicada como prueba sistemática en los pacientes con RD. La Academia Americana de Oftalmología⁸ propuso la realización de una AGF en los siguientes casos: para establecer el patrón de tratamiento en un edema macular, para evaluar una pérdida visual inexplicada, para determinar la extensión de áreas no perfundidas, para diferenciar anomalías microvasculares intraretinianas (IRMA) de los neovasos, y después de un tratamiento con láser para conocer el resultado del mismo. Con la extensión del uso de los fármacos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) y los corticoides intraoculares para el trata-

- Previo al tratamiento del edema macular
- Evaluación de una pérdida visual inexplicada
- Determinar la extensión de áreas de la retina no perfundida
- Diferenciar IRMA de neovasos
- Evaluar el resultado de un tratamiento con láser

Tabla 1. Indicaciones de la angiografía fluoresceínica en la retinopatía diabética.

miento del edema macular, el uso del láser focal ha disminuido. Es por ello que la necesidad de la realización de una angiografía para localizar los microaneurismas o los puntos de fuga ha disminuido también (Tabla 1).

La interpretación de la angiografía fluoresceínica en la retinopatía diabética

En la interpretación de la angiografía se valoran las siguientes características:

- Hipofluorescencia o hiperfluorescencia.
- Intensidad de la hiperfluorescencia y cambios con el tiempo.
- Extensión de la fluorescencia y cambios con el tiempo.

En caso de hipofluorescencia, se puede tratar de un:

- Efecto pantalla (bloqueo de la fluorescencia subyacente por hemorragias, exudados lipídicos, manchas algodinosas).
- Defecto de llenado (por circulación patológica/isquemia).

En caso de hiperfluorescencia, se puede tratar de:

- Extravasación (fuga de fluoresceína por lesión del endotelio vascular retiniano o de la *zonula occludens* del epitelio pigmentario de la retina [EPR]), como en el caso de los neovasos.
- Acumulación (acumulación progresiva con el tiempo de fluoresceína extravasada en los espacios intrarretinianos, subretinianos o sub-EPR), como en caso de edema intrarretiniano o desprendimiento neurosensorial macular. En el tratamiento del edema macular es importante valorar el patrón de distribución de la acumulación para distinguir entre edema "focal" o "difuso".

- Tinción (acumulación lenta de fluoresceína en estructuras ricas en colágeno, que persiste incluso después de la desaparición de la fluoresceína de la circulación retiniana), como en caso de cicatrices retinianas.
- Defecto ventana, que permite una transmisión más potente de lo normal de una capa profunda por atrofia de capas anteriores (por ejemplo, la hiperfluorescencia de un agujero macular). No es típica de la RD.

Signos patológicos

Los *microaneurismas* son dilataciones de la pared capilar y aparecen en la AGF como puntos hiperfluorescentes durante la fase arteriovenosa.

Los *exudados duros* son acúmulos extracelulares de lípidos y lipoproteínas, y suelen no tener traducción angiográfica o pueden dar lugar a un patrón de hipofluorescencia debido a un fenómeno de bloqueo (efecto pantalla).

Las *hemorragias*, tanto profundas como superficiales (capa de fibras nerviosas de la retina), producen un bloqueo de la fluoresceína. La AGF es especialmente útil para diferenciar los microaneurismas de las hemorragias intrarretinianas de pequeño vaso, ya que estas últimas tienen un patrón de hipofluorescencia (Figuras 1 y 2).

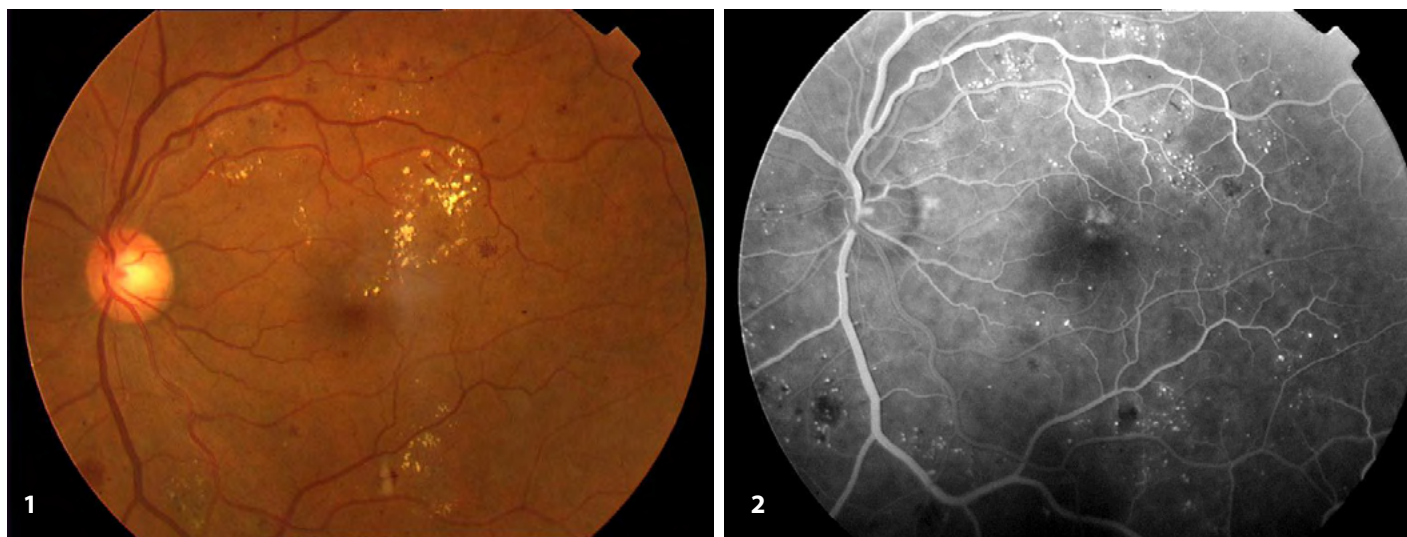
Las *manchas algodinosas* son microinfartos de la capa de fibras nerviosas de la retina. La AGF muestra una hipofluorescencia focal debido al bloqueo de la fluorescencia por edema intracelular frecuentemente asociado con la hipoperfusión capilar adyacente.

Las *dilataciones venosas* son un signo precoz de la RD. En ojos con RD no proliferativa grave se encuentran dilataciones venosas en *rosario* y *bucles venosos*, a menudo adyacentes a áreas isquémicas. Su presencia es un signo predictivo importante de progresión (Figura 3).

El *edema macular* es una consecuencia visual grave de la alteración de la permeabilidad vascular retiniana en la RD. La AGF es útil para determinar las áreas de fuga (focales o difusas) y valorar el estado de perfusión macular.

Clasificación angiográfica del edema macular

- *EM focal*: se caracteriza por un área única o múltiple con hipofluorescencia precoz por efecto pantalla debido a



Figuras 1 y 2. Retinografía y angiografía fluoresceínica de un paciente con retinopatía diabética no proliferativa con microaneurismas y exudados duros.

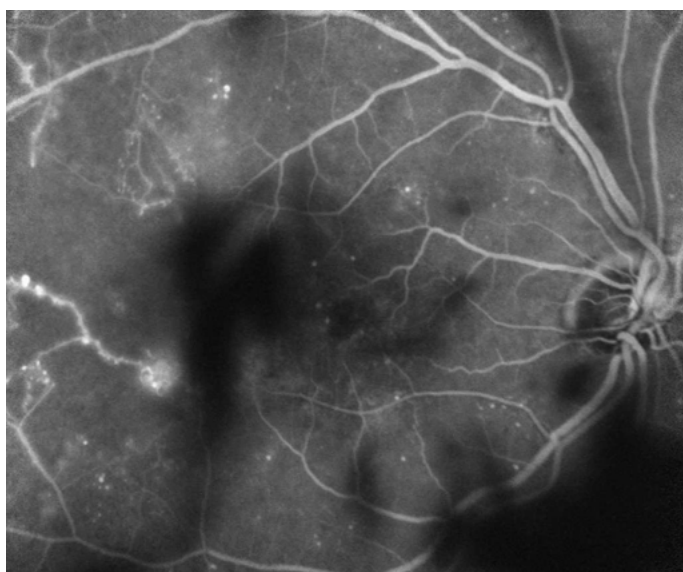


Figura 3. Angiografía en la que se visualizan dilataciones venosas en rosario junto a áreas de isquemia y hemorragia vítrea produciendo efecto pantalla.

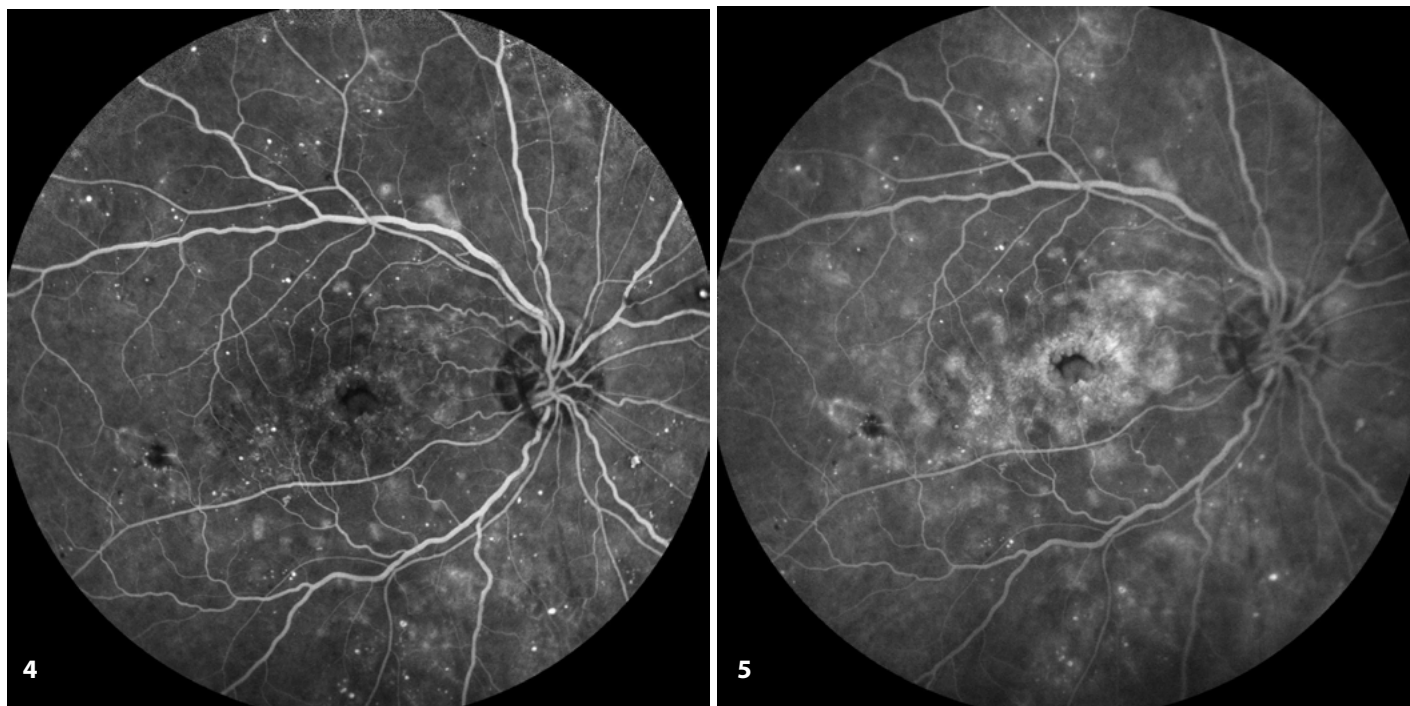
edema retiniano. En tiempo arteriovenoso se observa un relleno de microaneurismas que aparecen como puntos hiperfluorescentes y en menor proporción capilares dilatados que fugan aumentando la fluorescencia en tiempos tardíos en dicha área (>67% del área foveal se asocia a microaneurismas). Su imagen fundoscópica característica es de un anillo circinado que amenaza o compromete el centro de la mácula.

- *EM difuso*: se ha definido como un área de hipofluorescencia por efecto pantalla debido a edema difuso macular en tiempo arteriovenoso precoz. En fase arteriovenosa se observa dilatación capilar y microaneurismas de los vasos foveales con fuga tardía difusa (<33% del área foveal se asocia a microaneurismas). Clínicamente se traduce por un área de edema poco definida, con escasos microaneurismas y pocos exudados duros (Figuras 4 y 5).

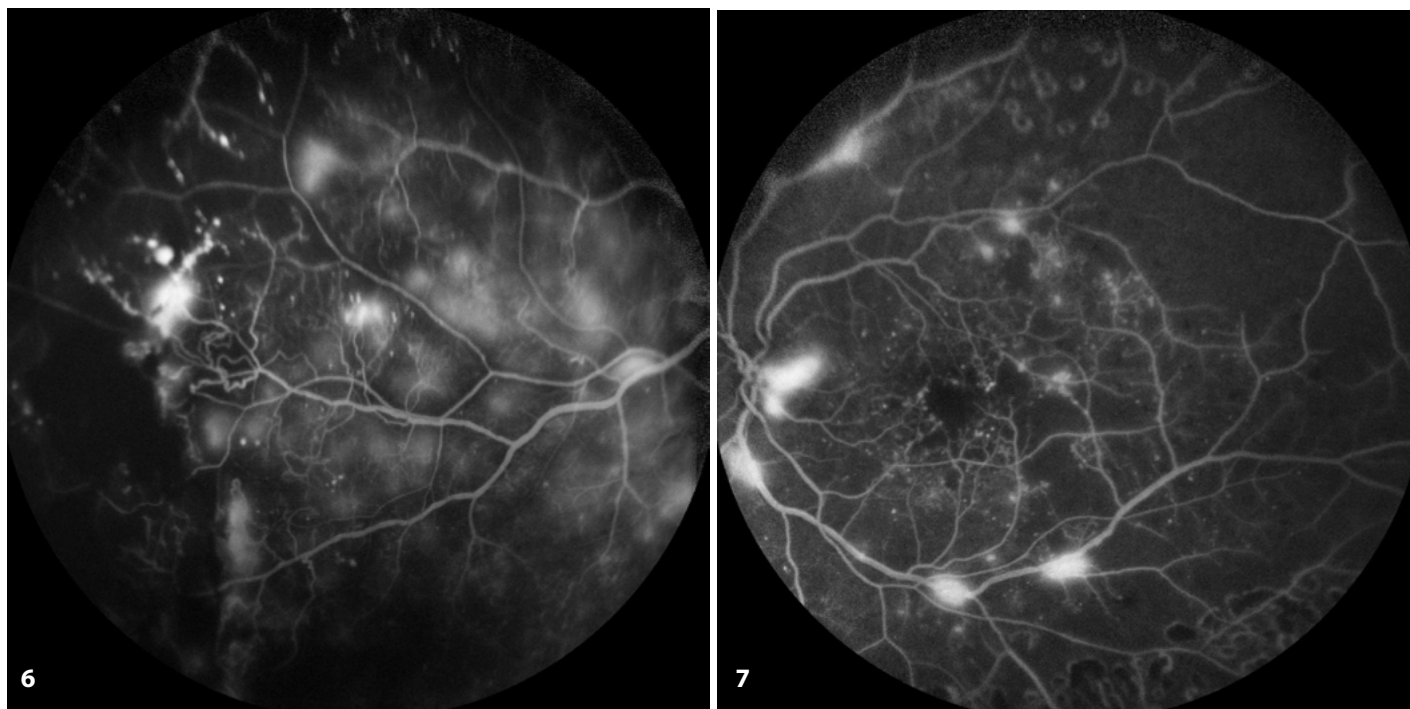
La AGF permite descartar la existencia de una *isquemia macular* cuando existe una pérdida visual no explicable por el examen oftalmoscópico. Se define como una oclusión segmentaria del lecho capilar retiniano que afecta a la arcada anastomótica perifoveal en una extensión superior al 25-50%. En la AGF suele objetivarse como un aumento de la zona avascular foveal, con márgenes irregulares. Algunos estudios han intentado correlacionar las imágenes obtenidas por OCT con las zonas avasculares de la retina, sin conseguir evaluar con éxito la presencia o la extensión de la isquemia macular^{9,10}.

La AGF permite valorar la extensión de la *isquemia retiniana*. Se define como áreas hipofluorescentes por hipoperfusión. Al no existir vascularización, no existe paso de fluoresceína a través del tejido retiniano y se presenta con mayor frecuencia en la periferia retiniana (Figuras 6 y 7).

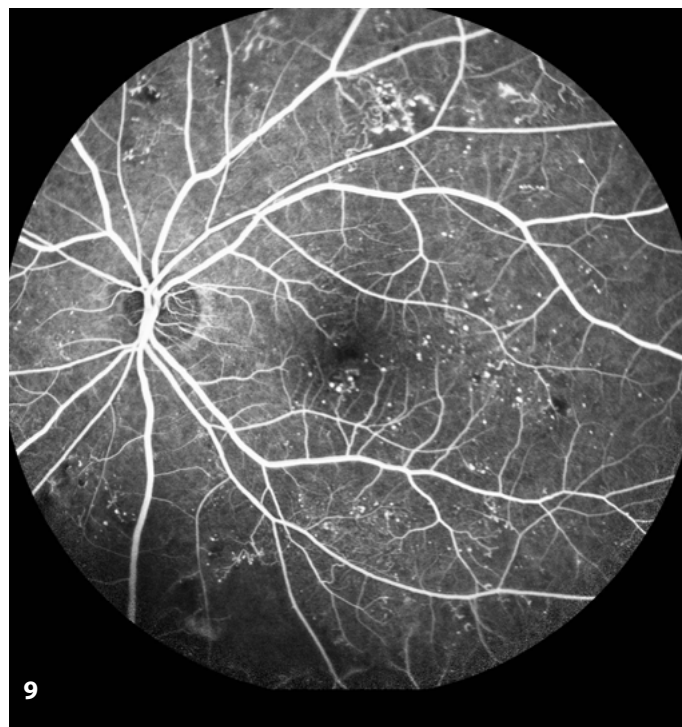
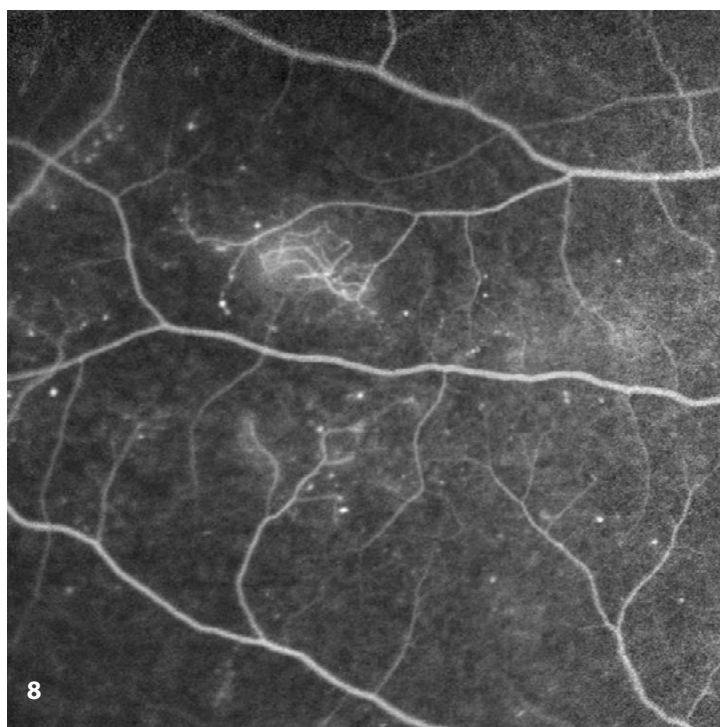
Los *IRMA* son segmentos vasculares intrarretinianos tortuosos y de aspecto telangiectásico. Clínicamente es importante dife-



Figuras 4 y 5. Edema macular clínicamente significativo difuso. Angiografía fluoresceínica en fase precoz y en fase tardía.



Figuras 6 y 7. Retinopatía diabética proliferativa con neovasos e isquemia periférica y macular.



Figuras 8 y 9. IRMA y microaneurismas en dos casos de retinopatía diabética no proliferativa.

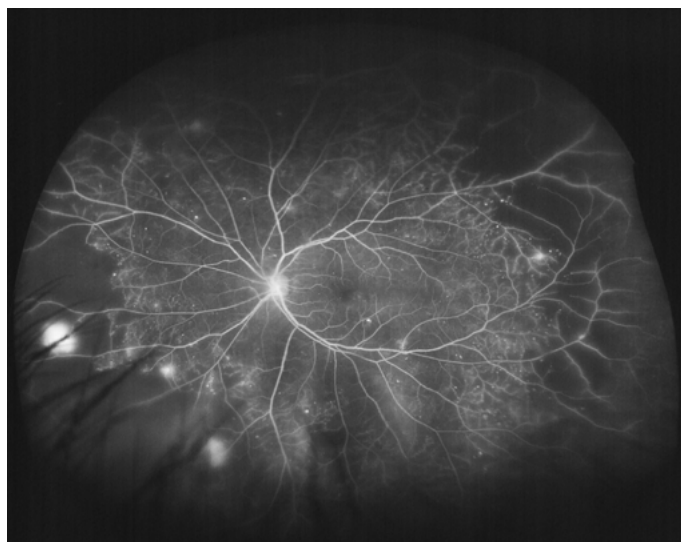


Figura 10. Angiografía fluoresceínica de campo amplio en la que se visualizan la isquemia y los neovasos periféricos. (Imagen cortesía del Dr. Adán y del Dr. Figueras.)

renciarlos de los neovasos, para lo cual es muy útil la AGF, en la que los IRMA son de mayor calibre y menos permeables que los neovasos (Figuras 8 y 9).

La *neovascularización retiniana* representa el signo clave de la RD proliferativa, y la AGF, aunque no es necesaria para establecer el diagnóstico, confirma de forma exacta su localización y extensión. Se muestra como finos vasos hiperfluorescentes en etapas iniciales con extensión de la hiperfluorescencia a lo largo del angiograma.

Los nuevos *angiógrafos de campo amplio* ofrecen imágenes de la retina periférica con altísima resolución, dando a conocer la extensión real de la enfermedad retiniana, mostrando zonas que no aparecen en la AGF tradicional. La angiografía de campo amplio confiere una ventaja adicional, pues no solo obtenemos imágenes maculares, sino que también nos informa de la extensión de la no perfusión periférica y de la neovascularización oculta. Wessel *et al.*¹¹ demuestran una correlación entre la isquemia periférica y el edema macular diabético.

Se relacionan también la isquemia y las fugas periféricas con la isquemia macular y la necesidad de tratamiento de estos pacientes. Los pacientes con isquemia retiniana tienen un riesgo 3,75 veces mayor de desarrollar edema macular diabético que los pacientes que no presentan isquemia retiniana¹². Otro estudio mostró una

correlación entre el edema macular diabético recalcitrante y amplias áreas de no perfusión periférica, lo que sugiere que el tratamiento mediante fotocoagulación con láser en las áreas de isquemia periférica podría servir como tratamiento adjunto para el manejo del edema macular diabético¹³ (Figura 10).

Bibliografía

1. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98 (5 Suppl):807-22.
2. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*. 1961;24:82-6.
3. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*. 1986;93:611-7.
4. Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology*. 1991;98:1139-42.
5. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol*. 1988;32:219-38.
6. Kelley JS, Kincaid M. Retinal fluorography using oral fluorescein. *Arch Ophthalmol*. 1979;97:2331-2.
7. Sugimoto M, Matsubara H, Miyata R, et al. Ultra-wide field fluorescein angiography by oral administration of fluorescein. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(5):e417-8.
8. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2016.
9. Lee DH, Kim JT, Jung DW, et al. The relationship between foveal ischemia and spectral-domain optical coherence tomography findings in ischemic diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(2):1080-5.
10. Dmuchowska DA, Krasnicki P, Mariak Z. Can optical coherence tomography replace fluorescein angiography in detection of ischemic diabetic maculopathy? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;52(5):731-8.
11. Wessel MM, Nair N, Aaker GD, et al. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):694-8.
12. Sim DA, Keane PA, Rajendram R, Karampelas M, Selvam S, Powner MB, et al. Patterns of peripheral retinal and central macula ischemia in diabetic retinopathy as evaluated by ultra-wide field fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(1):144-153.e1.
13. Patel RD, Messner LV, Teitelbaum B, et al. Characterization of ischemic index using ultra-wide field fluorescein angiography in patients with focal and diffuse recalcitrant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(6):1038-44.