

11234
1-2-9



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL
I. M. S. S.**

**HALLAZGOS FLUORANGIOGRAFICOS EN DIABETICOS
JUVENILES CON FONDO DE OJO NORMAL**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD EN:

O F T A L M O L O G I A

P R E S E N T A :

DR. MARIA DE LUICH COLON ORTIZ

MEXICO, D. F.

18 FEB. 1987



**TESIS CON
PALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

| | |
|---|----|
| Introducción | 1. |
| Resumen de la tesis..... | 2 |
| Antecedentes Científicos | |
| a) Diabetes Mellitus. Generalidades | 3 |
| b) Retinopatía diabética | 5 |
| c) Fluorangiografía retiniana. Historia | 17 |
| Planteamiento del problema | 27 |
| Material y método | 28 |
| Resultados | 30 |
| Discusión..... | 31 |
| Bibliografía | 32 |

INTRODUCCION

La retinopatía diabética es una de las principales causas de ceguera en el mundo, aproximadamente 70% de los pacientes diabéticos tienen retinopatía cuando fallecen.

Desde 1970 ya se ha señalado el aumento de visibilidad de los capilares retinianos en las angiografías realizadas a sujetos diabéticos que incluso no presentaban retinopatía.

En pacientes menores de 15 años de edad y con diabetes de duración menor a 5 años las lesiones son raras, al ir en aumento la edad así como la duración de la diabetes la prevalencia y severidad de los cambios retinianos es más importante siendo por esto crucial el diagnóstico temprano de dichas alteraciones.

El objetivo de este trabajo consiste en demostrar mediante el estudio de fluorescenciografía retiniana realizada en pacientes con diabetes juvenil en los que se encontró por medio de oftalmoscopia directa e indirecta el fondo de ojo de aspecto normal, la presencia de alteraciones vasculares incipientes y su significancia para el seguimiento de su vasculopatía y el tratamiento precoz de la misma.

RESUMEN DE LA TESIS

El conocimiento de la diabetes mellitus es importante debido a su alta prevalencia, ya que más de 200 millones de personas son diabéticas en el mundo.

La diabetes tiene dos componentes; uno metabólico y otro de tipo vascular. El síndrome metabólico está asociado a alteraciones en los lípidos y proteínas secundarias a la falta de insulina, siendo su manifestación más severa la cetoacidosis.

El síndrome vascular consiste en una microangiopatía que afecta principalmente ojo y riñón.

El estudio de las zonas de obliteración capilar las cuales escapan a la observación oftalmoscópica clásica, ha abierto perspectivas apenas sospechadas en el campo de la fisiopatología y de la terapéutica de ciertas retinopatías, principalmente la retinopatía diabética.

Fue Ashton en 1963 quien por primera vez estableció la noción de obliteración capilar sobre preparaciones teñidas en tinta china.

Esta noción fue ampliamente confirmada más tarde por exámenes anatómicos y por angiografía fluoresceínica. Clínicamente solo la angiografía permite reconocer estas oclusiones capilares.

Resulta que la afirmación de ausencia de retinopatía diabética establecida por oftalmoscopia simple e incluso biomicroscopia puede contradecirse por medio de la angiografía más fina discriminativa.

Si esta noción es importante para el diagnóstico también lo es para la terapéutica.

Efectivamente como la oclusión capilar constituye uno de los primeros estadios de la retinopatía diabética y como parece que induce también a otras manifestaciones de la microangiopatía, parece esencial un tratamiento precoz.

El objetivo del trabajo consiste en demostrar mediante el estudio de fluorangiografía retiniana realizada en 16 pacientes con diabetes juvenil en los que se encontró por medio de oftalmoscopia directa e indirecta el fondo de ojo normal, la presencia de alteraciones vasculares incipientes y su significancia para el seguimiento de su vasculopatía y el tratamiento precoz de la misma.

La interpretación de los resultados se realizó con lectura directa de las fluorangiografías, valorándose el estado de la papila, retina y los vasos. Observando alteraciones microaneurismáticas así como fuga del colorante.

DIABETES MELLITUS

a) Generalidades

El conocimiento de la diabetes mellitus es importante debido a su alta prevalencia, ya que cerca de 200 millones de personas son diabéticas en el mundo.

La diabetes es más frecuente en personas adultas habiendo 1.3 diabéticos por cada 1000 habitantes mayores de 17 años, 17 entre las edades de 25 a 44 años de edad y 43 en el grupo de edades de 45 a 64 años y 79 en el grupo de mayores de 65 años.

La diabetes se conoce desde la antigüedad, escritos chinos mencionan la existencia de un síndrome caracterizado por polifagia, poli-dipsia y poliuria.

El estudio químico de la orina de pacientes diabéticos fué iniciado por Paracelsus en el siglo XVI. Cien años después Thomas Willis describió el carácter dulce de la orina siendo comprobado por Dobson que se trataba efectivamente de azúcar.

Morton en 1636 describe el carácter hereditario de la diabetes.

En 1859 Claude Bernard demuestra que el aumento en la cantidad de azúcares de la sangre del diabético, reconocido como hiperglicemia es el signo cardinal de la enfermedad, en 1869 Langenhans describe los islotes del páncreas que llevan su nombre siendo descrita la estructura química de la insulina humana en 1960.

La diabetes ocurre ya sea por falta de insulina o bien por la presencia de factores que se oponen a la acción de la misma.

b) Tipos de diabetes

Casi todos los diabéticos tienen diabetes primaria, la cual puede ser de dos tipos:

1. Insulino dependiente o tipo I

Secundaria a daño de las células beta de los islotes pancreáticos, no hay herencia directa aunque estos pacientes pueden heredar la predisposición, asociada a ciertos HLA.

La mayor incidencia es entre los 10-20 años de edad por lo que se denomina juvenil y en donde existe tendencia a la cetosis.

2. No Insulino dependiente o tipo II

No se sabe con certeza la causa, habiendo un fuerte componente genético. No existe relación con el sistema HLA, presentándose más frecuentemente entre los 50-70 años de edad.

La diabetes tiene principalmente dos componentes; uno metabólico y otro de tipo vascular, este último consiste en una acelerada aterosclerosis así como una microangiopatía que afecta principalmente ojo y riñón.

RETINOPATIA DIABETICA

La retinopatía diabética es una de las principales causas de ceguera en los Estados Unidos así como en otros países, en 1970 - la retinopatía diabética fué responsable de 11.1 de los nuevos - casos de ceguera legal, tomando en cuenta todas las edades y de - 19.18 entre los 20-64 años de edad:

Pocos reportes sobre la prevalencia de la retinopatía diabética - se han publicado, reportes de Australia, Dinamarca y los Estados Unidos muestran grandes variaciones en la prevalencia total de - la retinopatía variando desde 24% hasta 70%.

La prevalencia de la retinopatía en la población diabética está - en relación directa con la duración de la diabetes.

Según la Clínica Joslin la prevalencia de la retinopatía es de - 25% de la población total de diabéticos , 7% con diabetes de me - nos de 10 años de evolución, 26% en pacientes con diabetes entre 10 y 14 años y 63% en pacientes con 15 años de evolución.

Recientemente un estudio realizado en Suecia muestra una preva - lencia de retinopatía de 47% y de retinopatía proliferativa de - 13%, encontrándose la mayor incidencia en pacientes con diabetes juvenil.

En dicho estudio se muestra también la correlación entre la dura - ción de la diabetes y la edad con la presencia de esudados duros. Estos ocurren mas frecuente en pacientes mayores de 60 años, esto indica que existen otros factores además de la duración de la dia - betes que influyen en la enfermedad retiniana .

El riesgo para desarrollar ceguera secundaria a retinopatía diabética también aumenta con la duración de la diabetes.

El porcentaje de riesgo entre pacientes diagnosticados a la edad de 20 años es de 0.1% aproximadamente después de 10 años de diabetes, aumentando a 1.6% después de 20 años y 3.9% después de 30 años.

Entre los pacientes diagnosticados a los 40 años de edad el riesgo es de 0.8% a los 10 años, 3.8% a los 20 años y 7.1 a los 30 años.

En resumen podemos decir:

- 1.- La incidencia de ceguera es 20 veces mayor en diabéticos que en pacientes no diabéticos.
- 2.- Aproximadamente 2% de todos los diabéticos quedan ciegos.
- 3.- Un 70% de los diabéticos tienen retinopatía cuando fallecen.

a) Historia Natural de la Retinopatía diabética

Las anomalías de fondo de ojo de la retinopatía consisten tanto en cambios en la propia retina como por delante de ella. Los cambios intraretinianos componen la fase no proliferativa o simple, mientras que las alteraciones preretinianas y vitreas dan lugar a la fase proliferativa o maligna.

b) Fase no proliferativa

Los cambios no proliferativos son los primeros en ocurrir y pueden o no pasar a la etapa proliferativa.

Algunos de los cambios no proliferativos son manifestaciones de isquemia retiniana, mientras que los cambios proliferativos son la respuesta a la isquemia retiniana.

La retinopatía diabética siempre comienza en los capilares por lo que son las primeras lesiones que se observan tanto oftalmoscópicamente como por angiografía fluoresceínica.

Los capilares dilatados en la FFR indican dilatación pasiva relacionada con flujo sanguíneo alterado.

Estudios realizados por Sceldner y Christopoulos demuestran en grupos de sujetos normales, pre diabéticos y diabéticos químicos que el tiempo de circulación retiniana es más rápido en los pre-diabéticos que en sujetos normales, en diabéticos químicos que en pacientes normales y menor en los diabéticos químicos que en los prediabéticos. La dilatación es remplazada por oclusión gradual de los capilares. Las lesiones son focales y se inician en la periferia de la retina.

1. Alteración del sistema fibrinolítico

Tanto la trombolisis como la fibrinólisis dependen de un sistema intacto fibrinolítico. Un defecto en este sistema predispone a la presentación de oclusiones vasculares. En un grupo de pacientes con diabetes de más de 10 años de evolución se demostró que poseían una mayor actividad fibrinolítica y que respondían mejor a la oclusión venosa que los pacientes con el mismo tiempo de evolución pero con retinopatía.

Hay dos razones por las cuales la actividad fibrinolítica se encuentra disminuida; cuando hay una disminución del activador del plasminógeno y la otra es cuando hay un aumento tanto del fibrinógeno como de alfa 2 globulina, ambos inhibidores de la fibrinólisis.

2. Anormalidades de la función plaquetaria

La formación de microtrombos plaquetarios, ya sea como resultado de plaquetas anormales por se o por un factor sérico que altere su comportamiento provee una atractiva hipótesis para explicar la formación de las oclusiones vasculares en la retinopatía diabética.

La agregación plaquetaria in vitro normalmente se compone de dos etapas, la primera ocurre en forma espontánea y la segunda es inducida por la adición de adenosin difosfato (ADP). Normalmente las plaquetas, posterior a la adición de ADP tienden a disgregarse espontáneamente.

Las plaquetas de los pacientes con retinopatía diabética tienen una tendencia anormalmente aumentada para agregarse a concentraciones bajas de ADP, mostrando también una tendencia a la disgregación disminuida.

3. Cambios en el flujo sanguíneo

Dado que los vasos retinianos no tienen flujo nervioso autónomo van a ser los cambios en las necesidades metabólicas con los que determinan el flujo sanguíneo.

En etapas tempranas de la diabetes, se ha demostrado por Kohner-
en 1975 y Riva en 1976 que el flujo sanguíneo en la retina está
apertado como respuesta a la falta de oxígeno, siendo la retina
del paciente diabético más sensible a la falta de oxígeno que la
de un sujeto normal.

En los pacientes con diabetes mal controlada se ha visto una di-
minución del 2-3 difosfoglicerato en los eritrocitos, haciendo
que la molécula de hemoglobina tenga mayor afinidad por el oxí-
geno.

La dilatación vascular y el aumento del flujo sanguíneo es el re-
sultado del metabolismo alterado de la retina, al parecer por -
acumulación de CO_2 o ácido láctico.

El metabolismo de la glucosa en condiciones de hipoxia ocasiona
un aumento del flujo sanguíneo.

La obstrucción capilar que se presenta en la retinopatía ocurre
debido a :

- a) engrosamiento de la membrana basal capilar.
- b) daño a las células endoteliales y proliferación.
- c) cambios en los eritrocitos que ocasionan un transporte de oxí-
geno alterado.
- d) aumento de la agregación plaquetaria.

El aumento de grosor en la membrana basal relacionado con la du-
ración de la diabetes ha sido investigado por Ortanby en 1971 -
en el riñón, por Williamson en el músculo en 1972.

Aunque no se tienen estudios comparativos sobre el grosor de la membrana basal en la retina, Bloodworth y Molitor en 1965 notan que dicha membrana era efectivamente más gruesa de lo normal en pacientes con retinopatía.

Ashton postula que el engrosamiento progresivo de la membrana basal en las arteriolas precapilares ocasiona un cierre progresivo de estos vasos ocasionando que no perfundan los capilares por ellos irrigados.

Los capilares retinianos tienen dos tipos de células en sus paredes: las células endoteliales y los pericitos.

La relación normal de los pericitos tanto en el ser humano como en los animales es de 1:1.

La pérdida selectiva de los pericitos es una característica de los pacientes con retinopatía temprana.

Studer, Miller y Arnold sugieren en 1976 el hecho de que el grado de pérdida de los pericitos está en relación con el nivel de hiperglicemia, al haber una concentración alta de glucosa, hay acumulación de sorbitol que por efectos osmóticos ocasiona la muerte de pericitos.

Las células endoteliales son probablemente la clave para saber lo que ocurre en la retinopatía diabética, ya que ellas constituyen la barrera hemo-retiniana.

La fluoresceína no filtra cuando los capilares están intactos.

Cuba-Vas y Maurice en 1967 demuestran que las células endoteliales no solo mantienen en su interior la fluoresceína sino que la transportan en forma activa del espacio extravascular al intravascular aún en contra de gradiente.

La ruptura de la barrera hemoretiniana en la diabetes es descrita por Willow en 1976 quien demuestra la existencia de porcupinas en la unión interepitelial indicando que la unión que existía anteriormente se había perdido, sin embargo esto no se demuestra aún en humanos.

La oclusión capilar es la característica más importante de la - retinopatía diabética, si las áreas de oclusión son pequeñas y están rodeadas de capilares normales, la reacción a la oclusión es - la formación de microaneurismas, que representan proliferación local de células endoteliales para revascularizar el área ocluida.

Los capilares dilatados son más tortuosos que los normales, habiendo difusión de fluoresceína al igual que los componentes de la sangre.

Las áreas grandes que no se encuentran perfundidas son importantes desde el punto de vista hemodinámico puesto que son precursoras de formación de nuevos vasos.

La alteración capilar progresa gradualmente durante años involucrando arterias y venas, las lesiones arteriales son envasamiento de los vasos que comienzan en la periferia remplazándose las arterias por líneas blancas no perfundidas que preceden a la oclusión capilar.

Posteriormente hay dilatación venosa y tortuosidad formándose anastomosis que representan áreas de by-pass localizadas donde se hallan las obstrucciones venosas indicando también áreas de no perfusión.

La permeabilidad anormalmente aumentada de los capilares retinales - nos también es otra característica fundamental y es secundaria a - alteración de la barrera hematorretiniana, aunque la causa aún no es clara, se cree que el sitio de la alteración radica en la capa endotelial de los capilares retinales.

El signo más temprano de la retinopatía son los microaneurismas descritos en 1879 por Starchanski.

Los microaneurismas recién formados aparecen como manchas rojas de paredes delgadas teniendo una membrana endotelial también delgada. En el curso de meses o años, la lesión se hialiniza apareciendo como una mancha amarillenta, esta hialinización es debida a depósito de material PAS positivo haciendo que la membrana basal se engruese, habiendo también depósito de lípidos resultado de trasudación de los componentes del plasma debido a alteración de la permeabilidad de los vasos, lo cual se comprueba mediante FAR viéndose como manchas brillantes fluorescentes generalmente rodeadas de un halo.

Un estudio clínico patológico realizado por Erenick demuestra que los microaneurismas que no se logran visualizar con fotografías a color se asocian a anomalías en la FAR siendo demostrados histológicamente.

La desaparición de los aneurismas se debe a progresión de la hialinización, o bien, a oclusión del vaso nutricio.

La duración promedio de los microaneurismas varia de paciente a paciente pudiendo ser desde meses hasta años. Esto último es usado para medir la actividad de la retinopatía.

Los microaneurismas estan generalmente rodeados de un área de capilares no perfundidos lo que sugiere que la formación de los mismos es debida a una respuesta a la isquemia localizada, aunque aún su mecanismo de formación es desconocido en su totalidad.

Las hemorragias retinianas son un hallazgo frecuente en la retinopatía diabética.

Los capilares anormales al igual que los microaneurismas son la fuente principal de estas hemorragias. Su apariencia va a depender de la profundidad a la que estan situadas en la retina, las profundas como manchas redondeadas y las superficiales como flama.

La obstrucción vascular retiniana ocurre primeramente en los capilares habiendo tres patrones anatómicos de obstrucción capilar:
obstrucción capilar focal.
obstrucción capilar perifoveal.
obstrucción capilar regional.

La obstrucción capilar temprana se manifiesta en un patrón en sector - (parches) involucrando a los capilares en forma individual o en pequeños grupos, los capilares obstruidos se localizan frecuentemente cerca de capilares dilatados, estos son fácilmente distinguibles en la FAR ya que muestran frecuentemente aumento de permeabilidad que se traduce por filtración.

El mecanismo de la obstrucción arteriolar aún no es bien conocido, la oclusión franca esta siempre precedida de evidencia angiográfica de estenosis del lumen de la arteriola.

Se ha sugerido que esta obstrucción es causada por un estrechamiento progresivo del lumen arteriolar por insudación o trasudación de plasma a través de un endotelio defectuoso.

Se pensaba que los exudados algodonosos no se presentaban comunmente en pacientes diabeticos en ausencia de hipertensión sistémica.

Aton y Emswiler demuestran que los exudados algodonosos son un hallazgo frecuente tanto en sujetos diabeticos normotensos como hipertensos con retinopatía, considerando a los exudados como indicadores de un empeoramiento de la retinopatía.

Rubner sugiere que en ojos con exudados en numero mayor de 8 en ausencia de hipertensión son susceptibles a desarrollar retinopatía proliferativa en un transcurso de 6 a 18 meses.

La obstrucción de arteriolas de mayor calibre, a diferencia de la obstrucción capilar ocurre como hallazgo tardío en la retinopatía.

La dilatación generalizada de las venas retinianas es uno de los primeros signos de la retinopatía diabética, esta observación lleva a la hipótesis de que la retinopatía diabética es una enfermedad causada - primeramente por obstrucción venosa, sin embargo, la angiografía y - los estudios histológicos han demostrado que los cambios obstructivos no ocurren en las venas retinianas sino en las arteriolas precapila - res.

Estudios realizados por Skovborg en los que se mide el calibre de la - vena en fotografías de fondo demuestran que la dilatación venosa no - precede al inicio de la retinopatía pero que ocurre como una de las - alteraciones de la retinopatía ya establecida.

Cuando la retinopatía esta avanzando se encuentran áreas de anasthi - chonamiento como respuesta a la isquemia local.

Las asas venosas representan una respuesta proliferativa a la isquemia local o bien, ser el resultado de un encogimiento del tejido perivas - cular.

Estos cambios venosos localizados son importantes ya que ocurren en - áreas de isquemia retiniana y pueden identificar posteriormente zonas - de futura neovascularización.

c) Fase Proliferativa

La fase proliferativa de la retinopatía esta caracterizada por crecimiento de tejido glial fibroso y de neoformación en respuesta a la isquemia retiniana presente.

Asociada a estos cambios proliferativos existen alteraciones en el vitreo consistentes en contracción y desprendimiento de hialoides posteriores.

La incidencia de la retinopatía proliferativa en la población diabética está relacionada a la duración de la enfermedad ocurriendo en un promedio de 15-20 años desde que se hace el diagnóstico.

No es usual ver el desarrollo de retinopatía proliferativa en los diabéticos juveniles antes de 8 años del diagnóstico, sin embargo en pacientes con diabetes tipo II se puede presentar pocos años después del diagnóstico.

El curso de los ojos con retinopatía proliferativa es muy variable, hay un pequeño grupo (10%) que puede mostrar una regresión espontánea, cesando la actividad hemorrágica, mientras que otros pacientes desarrollan un rápido deterioro debido a proliferación masiva y desprendimiento traccional de retina.

La proliferación comienza con la formación de nuevos vasos que se originan de los vasos retinianos, estos nuevos vasos se piensa que se desarrollan a partir de elementos mesenquimatosos y que tienen la capacidad de diferenciarse tanto en células endoteliales que van a formar el componente vascular como en fibroцитos que proliferan para formar tejido fibroso. Estos nuevos vasos de neoformación no comparten las características de permeabilidad de los vasos retinianos normales, sin embargo todos estos nuevos vasos filtran fluoresceína.

Los vasos de neoforación van a raspar la membrana limitante interna para arborizar entre esta y la hialoide posterior, el tejido fibrovascular no penetra en la corteza vitrea, forma densas adhesiones con la hialoide posterior, estas adherencias son de suma importancia debido a que son responsables de la transmisión de las fuerzas de tracción vitrea hacia la retina.

Los nuevos vasos que se originan del disco óptico pueden penetrar al campo vítreo debido a que la corteza vitrea también es muy delgada o puede estar ausente.

La neovascularización generalmente se encuentra posterior al ecuador siendo los sitios más comunes el disco óptico y las zonas adyacentes a los vasos de mayor calibre situados a 1-3 diámetros de la papila habiendo predilección por el cuadrante superotemporal.

Se pueden reconocer varios tipos morfológicos de vasos de neoforación, siendo el más común la fronda que se origina de una arcade.

La contracción del vítreo, el desprendimiento de la hialoide posterior de la retina, y el engrosamiento de la hialoide produce muchos de los signos y síntomas característicos de la retinopatía proliferativa.

La contracción del vítreo y el desprendimiento de la hialoide posterior produce una elevación de los nuevos vasos formando un tejido fibrovascular como resultado de las adhesiones entre estas estructuras. Esta tracción progresiva del tejido fibrovascular va a llevar a un desprendimiento de retina y hemorragia vitrea llevando a la ceguera irreversible del paciente.

FLUORANGIOGRAFIA RETINIANA

a) Historia

La fisiopatología de la vasculatura retiniana se entiende mejor si se conoce más sobre el flujo sanguíneo en los vasos, esto es posible debido a la cualidad única del ojo que es su transparencia.

Los métodos de observación directa resultan poco invitadores, algunos autores han medido los cambios en el calibre de los vasos así como métodos de cinematografía para el flujo retiniano, que aunque útiles, tienen sus limitaciones por lo que se necesitan otros métodos para observar el flujo retiniano que otorguen mayor visibilidad.

Con apenas dos décadas desde su introducción, la fluorangiografía retiniana ha arrasado con las técnicas de observación directa e indirecta con oftalmoscopia, biomicroscopia y gonioscopia convirtiéndose en un auxiliar diagnóstico crucial para la detección de los mecanismos patofisiológicos oculares.

Chao y Fleck describieron por primera vez la fluorangiografía retiniana en 1938, siendo introducido su uso clínico en 1961 por Novotny y Alvis.

La fotografía oftalmológica ahora provee una documentación permanente de la circulación tanto retiniana como coroidea.

El estudio angiográfico del fondo de ojo bajo fluorescencia en el curso de la observación vascular de las angiopatías debe permitir:

1. Precisar los aspectos oftalmoscópicos o biomicroscópicos anteriormente observados.
2. Poner de manifiesto las alteraciones dinámicas como enlentecimiento o retardo circulatorio.
3. Revisar las lesiones que se escapan al examen oftalmoscópico o biomicroscópico.
4. Fijar fotográficamente las imágenes para exámenes comparativos ulteriores.

Es decir, que confirma, precisa, revela y registra las alteraciones vasculares de la red retiniana así como de la circulación coroidal.

b) Concepto de Fluorescencia

La fluorescencia se basa en el hecho de que algunos compuestos emiten una parte de la energía radiante que absorben en forma de radiaciones de longitud de onda superior a la de los rayos absorbidos. (Ley de Stokes).

La esencia de la fluorangiografía retiniana es la visualización de la fluorescencia (mediante la fluoresceína) en el espacio intra y extracelular.

La energía luminosa absorbida inicia la excitación molecular, elevando a los electrones de nivel, al regresar estos a un nivel menor, la energía liberada es emitida en varias formas :

c) Propiedades químicas

La sal sódica de fluoresceína es el producto de elección para la realización de la fluorangiografía. Desde el punto de vista físico-químico, esta sal es soluble en agua, a baja concentración su fluorescencia continua siendo notable.

Su máximo de absorción espectral se encuentra en las longitudes de onda situadas en los 4800 angstroms, su pH óptimo es de 7.80. Desde el punto de vista biológico, una parte del colorante inyectado se fija sobre las proteínas plasmáticas, principalmente sobre albúmina, otra se fija a los glóbulos rojos, pero la mayor parte permanece en solución.

d) Permeabilidad en los tejidos oculares

La fluoresceína está contenida principalmente en los espacios extracelulares, no penetra en los vasos coroidales de mayor calibre, sin embargo a nivel de la coriocapilar que posee muchas fenestraciones y poros se aloja en el espacio extracelular, así como también se moviliza entre las células del epitelio pigmentario deteniéndose a nivel de la sínula ocular. Solamente en casos patológicos pasa la fluoresceína desde la coroides a la región de los receptores retinianos.

Los vasos retinianos poseen una capa interna de células endoteliales unidas mediante complejos de unión impermeables a la fluoresceína formando la barrera hemato retiniana, sin embargo algo de fluoresceína se adhiere a las células endoteliales de las paredes de los vasos sobre todo las venas, dando la tinción tardía.

Los capilares ciliares son muy permeables a la fluoresceína tificándose el estroma del cuerpo ciliar intensamente, la fluoresceína no solo se extravasa a la cámara posterior sino que es secretada activamente via los procesos ciliares, también difunde rápidamente a la cámara anterior y mas lentamente a la cavidad vitrea donde permanece varios días posterior a la realización de la fluorangiografía - parte difunde hacia el humor acuoso, existe evidencia de que hay depuración de la fluoresceína por vasos retinianos y del epitelio pigmentario mediante un proceso de transporte activo.

En lo referente a n.ervio óptico se ha visto que tanto los capilares pre y post lamelar de origen ciliar también son impermeables a la fluorescencia, la fluoresceína difunde de los coriocapilares peripapilares tificando el tejido conectivo del disco optico y lamina cribosa dando un patrón centripeto dando lugar a la fluorescencia tardía del disco optico.

Una vez presente el compuesto fluorescente en el fondo del ojo, la fluorescencia estará inducida por una luz que actuará de modo excitador, para la fotografía se escoge el flash electrónico y para la oftalmoscopia una lámpara de tungsteno sobrevoltada.

Esta luz blanca deberá pasar antes de llegar al fondo de ojo por un filtro coloreado en azul que seleccionará las radiaciones para no guardar más que las que corresponden al máximo de absorción espectral de la fluoresceína (entre 4,000 y 5,000 ang.).

Las estructuras oculares impregnadas del producto de contraste fluorescente se encuentran así iluminadas por una fuente excitante de luz azul que las vuelve fosforescentes. La luz inducida, amarillo verdoso podrá observarse y registrarse.

La fuente luminosa constituida por el filtro absorbente, el de excitación y la lámpara de tungstenosobrevoltada constituyen los tres componentes necesarios para la observación contrastada al máximo de las estructuras fluorescentes.

e) Preparaciones, reacciones tóxicas y excreción

La mayoría de los departamentos fotográficos oftalmológicos utilizan pequeños volúmenes de la preparación a concentraciones mayores, por ejemplo; 5 ml de fluoresceína sódica al 10% o 3 ml - al 25%, mientras más pequeño sea el ojo menores serán las complicaciones.

Las reacciones tóxicas consisten principalmente en náuseas y vómito que se presenta en 5-10% de los pacientes pudiendo ocurrir también urticaria, reacciones dérmicas de tipo alérgico, hipotensión y choques.

Todos los pacientes presentan ligera pigmentación amarillenta de la piel posterior al estudio que dura aproximadamente de 12 a 24 hrs. El paciente puede quejarse de dismetropsia debido a la presencia de fluoresceína en el acuoso y vítreo.

Se excreta principalmente por la orina y una pequeña parte por la bilis.

En un estudio realizado por Novotny en 1961 se llegó a los siguientes resultados;

El tiempo entre la inyección de la fluoresceína y la visualización variaba entre 12-30 seg, se encontraron diferencias considerables entre los tiempos de circulación arterial y venoso en las diferentes porciones de la retina, por ejemplo; es más rápido en la fovea y más lento en las porciones periféricas.

El flujo estratificado ocurre en los grandes vasos, en las grandes arterias el flujo es más rápido en la porción central del vaso que a lo largo de las paredes, en las grandes venas ocurre lo contrario.

f) Fases de la fluorangiografía

El colorante inyectado por vía intravenosa recorre la red vascular bajo la forma de un embolo, después de un tiempo de latencia llamado tiempo brazo retina, la fluoresceína llega a la circulación ocular, en este momento se distinguen dos fases:

1. Fase vascular
2. Fase tisular

FASE VASCULAR

Es de corta duración aprox 1 minuto, corresponde a los diferentes tiempos circulatorios coriorretinianos.

- Tiempo coroidal-

El colorante llega a los vasos coroidales por las arterias ciliares cortas, por esta razón, la red vascular coroidal se impregna siempre antes que la arteria central de la retina que se traduce por una fluorescencia difusa e irregular del polo posterior en forma geográfica, alternando placas fluorescentes con zonas redondeadas menos luminosas.

La pupila se aclara en el tiempo coroidal por su red capilar profunda, las arterias cili-retinianas que pueden existir se impregnan también antes que la arteria central de la retina.

- Tiempo arterial -

Comienza un segundo más tarde que el tiempo coroidal. Se inicia en el momento que aparece la fluoresceína a nivel de la arteria central de la retina y termina cuando se ha impregnado toda la red arterial.

El tiempo arterial dura aproximadamente 1 segundo, los vasos de la mitad superior de la retina se llenan antes que los de la mitad inferior, y los de la porción temporal antes que la nasal.

-Tiempo arteriovenoso precoz y tardío o tiempo capilar -

Una vez impregnada la red arteriolar, las venas empiezan a hacerse visibles primero en la región del polo posterior y posteriormente en la periferia.

El tiempo capilar comprende desde la impregnación completa de la red arterial hasta el inicio de impregnación de la red venosa.

Al final del tiempo capilar aparecen las corrientes laminares-venosas.

- Tiempo Venoso -

Corresponde a la impregnación uniforme de toda la red venosa - con desaparición de la corriente laminar.

La circulación venosa es más lenta que la circulación arterial, el tiempo transcurrido entre la aparición de la fluorescencia a nivel de una vena, hasta la llegada del colorante a la pupila dura 2 segundos, que es el doble de la circulación arterial.

En el curso del tiempo venoso desaparece la fluorescencia arterial, es en este estado cuando el fondo de ojo presenta - el máximo de fluorescencia obteniéndose la mejor información.

FASE TISULAR

Comienza a los dos minutos y dura varias horas, las impregnaciones tisulares anormales y las telerensiones patológicas de colorante persisten mucho tiempo, haciendo que estas formas sean indispensables.

- Escapes a partir de la red vascular retiniana -

La angiografía fluoresceínica constituye el mejor método para poner en evidencia las alteraciones de las paredes de los vasos.

La lesión patológica de las paredes se manifiesta por la difusión de fluoresceína a través del endotelio vascular.

† Las difusiones vasculares son de aparición tardía, después del inicio del tiempo arterial y (o más frecuentemente) en el tiempo arteriovenoso.

† Progresión de la fluorescencia a partir de un punto de escape con difusión en los tejidos vecinos.

† Persistencia de la fluoresceína en los tiempos tardíos.

Los escapes pueden observarse en cualquier parte de la red circulatoria:

- 1.- a nivel de los grandes vasos.
- 2.- a nivel de capilares.
- 3.- de los microanarismos.
- 4.- de los vasos de neoformación.

1.- a nivel de los grandes vasos:

En arterias, venas y cruces AV así como a nivel de las arteriolas y venulas.

La extensión de las zonas fluorescentes está en función de la alteración de la pared, y el aspecto varía del simple halo perivasculoso con impregnación de la pared dando un aspecto musgoso, hasta la intensa fluorescencia.

2.- a nivel de capilares:

Los capilares dilatados o con paredes alteradas dan lugar a un halo fluorescente progresivo. La red radial peripapilar tiene aspecto longitudinal fusiforme dando un aspecto estriado, en cambio, la red capilar propia de la retina da lugar a escape en forma de ramillete adquiriendo un aspecto salpicado.

3.- a nivel de los microaneurismas:

Pueden ser objetos de escapes en forma de halo.

4.- a nivel de los vasos de neoformación:

En el estadio juvenil el aspecto es el de un escape explosivo, tomando una fluorescencia y extensión importante. Todas las angioptosis primarias o secundarias pueden originar escapes. Los vasos de neoformación son permeables y generadores constantes de escapes.

Mahner y Dollery en 1970 señalan el aumento de visibilidad de los capilares retinianos en las angiografías realizadas a sujetos diabéticos que incluso no presentaban retinopatía.

En difícil diferenciación capilares muy dilatados pertenecientes a la red retiniana normal de vasos intraretinianos en su estadio inicial mediante fluorescenciografía, los capilares dilatados de la red retiniana normal, tienen una disposición más regular habiendo una difusión menos intensa.

Un escape es por definición la acción de un líquido que se derrama por una grieta o fisura, a partir del espacio por el que circula. A nivel del fondo de ojo normal, mientras que algunos tejidos se impregnan progresivamente de colorante, no se observa ningún fenómeno de esta índole. Es por tanto, una característica notable que conviene señalar; la perfecta impermeabilidad de la red vascular-retiniana al colorante.

Dos barreras se oponen a la difusión del colorante:

1. Las paredes de los vasos de la red retiniana continentales en condiciones fisiológicas.
2. La membrana de Bruch- epitelio pigmentario que se opone al paso de la fluoresceína coriocapilar a los espacios subretinianos o retinianos.

Cualquier solución de continuidad que tenga lugar en una de estas dos barreras tendrá como consecuencia un escape de colorante hacia los espacios o los tejidos vecinos.

Desde el punto de vista angiográfico, un escape se manifiesta por una imagen localizada de aparición tardía, de dimensión creciente y de fluorescencia progresiva.

La angiografía fluoresceínica constituye el mejor método para poner en evidencia las alteraciones de las paredes de los vasos.

Efectivamente, la lesión patológica de las paredes se manifiesta en las fotografías de manera clara y precisa por la difusión de fluoresceína a través del endotelio vascular.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Un número considerable de investigadores han estudiado la prevalencia de la retinopatía diabética después del inicio de la diabetes tipo 1 en niños y adolescentes.

Muchos de ellos se han basado en la oftalmoscopia directa e indirecta y más recientemente en fotografías y fluorangiografías.

Debe a las diferencias que existen entre los estudios, se ha encontrado una muy baja prevalencia de retinopatía en pacientes con diabetes de menos de 5 años de duración, no habiendo diferencia entre raza o sexo, pubertad, dosis de insulina, antigénes HLA.

Se han encontrado cuatro variables que se intervienen en el desarrollo de la retinopatía como son: la duración de la diabetes, controles de glicemia a largo plazo, triglicéridos séricos y la edad. El control de la glicemia es importante ya que se desarrollan lesiones mínimas al cabo de 8 años llevando un mal control, mientras que dichas lesiones aparecen a los 10 años y medias con un control regular y a los 12 años con un buen control.

Aproximadamente a los 18 años de establecida la diabetes todos los pacientes tendrán por lo menos lesiones mínimas las cuales es posible detectarlas 4 años antes que por oftalmoscopia.

En un estudio realizado por Malera se encuentra una diferencia entre 77% de retinopatía detectada por angiografía y 14% mediante fotografía destacándose la importancia de la angiografía como método diagnóstico temprano, ya que la angiografía presenta pequeñas lesiones con mayor contraste que en las fotografías, apareciendo los microaneurismas como pequeños puntos brillantes que contrastan con el fondo negro siendo difícil en la fotografía por confundirse con el color anaranjado del fondo.

MATERIAL Y METODO

Para la selección de los pacientes se consideraron 5 condiciones; ser diabéticos juveniles, menores de 25 años de edad, sin antecedentes de toxicomanías, tener fondo de ojo normal a la oftalmoscopia directa e indirecta, y contar con estudios de fluorangiografía. Se escogieron 16 pacientes, los cuales cumplieron lo antes mencionado, no tomándose en cuenta para el estudio el tiempo de evolución de la diabetes. Los 16 pacientes fueron vistos en el servicio de oftalmología del Centro Médico Nacional DMS durante 1985 habiendo sido enviados del servicio de endocrinología para una valoración integral. Ninguno de los pacientes refería síntomas oculares y a todos se les realizó examen oftalmológico completo que incluyó: agudeza visual, biomicroscopia, tonimetría, gonioscopia y examen de fondo de ojo mediante oftalmoscopia directa e indirecta previa dilatación con tropicamid.

Se les realizó fluorangiografía retiniana mediante inyección en la vena cubital de 2.5 cc de fluoresceína en ampulas estériles utilizando una cámara Zeiss de fondo de ojo con filtro de cobalto y película tri-X-pan Kodak blanco y negro 400 I.S.O. Se tomaron 16 exposiciones fotográficas a cada paciente en un solo estudio por lo cual el análisis se realizó del ojo derecho debido a que las fases iniciales del estudio se registraron en ese ojo.

Se siguieron las normas establecidas por el código sanitario de los Estados Unidos Mexicanos y de acuerdo a los artículos 191, 192, 193, 194 y de la declaración de Helsinki teniendo la autorización del responsable legal ya que algunos pacientes eran menores de edad.

La interpretación de los resultados se realizó con lectura directa de los negativos de las fluorangiografías con amplificación mediante una lupa de 20 D., valorándose el estado de papila retina y vasos.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

TABLA 1

RESULTADOS

| | Edad | microensur | alt. EP | Otros |
|--------------|-------------|-------------------|----------------|---|
| Pac 1 | 20a | mas de 20 | - | - |
| Pac 2 | 18a | - | - | filtración en HFM |
| Pac 3 | 17a | 10 | - | - |
| Pac 4 | 17a | 1 | - | - |
| Pac 5 | 24a | mas de 20 | - | - |
| Pac 6 | 16a | 16 | - | - |
| Pac 7 | 20a | - | + | filtración. obliteraciones capila res. |
| Pac 8 | 19a | mas de 20 | - | obliteraciones capila res. |
| Pac 9 | 19a | mas de 20 | + | - |
| Pac10 | 17a | 15 | - | Tortuosidad. obliteraciones. |
| Pac11 | 21a | - | + | obliteraciones. |
| Pac12 | 17a | - | + | - |
| Pac13 | 16a | 10 | - | edema macular con dis torsión de la red. |
| Pac14 | 16a | mas de 20 | - | tortuosidad. |
| Pac15 | 16a | - | + | atrofia del EP |
| Pac16 | 16a | - | + | obliteracion capilar. |

EP= Epitelio pigmentario.

HFM= hem papilo-vascular.

+ = presencia

- = ausencia

RESULTADOS

Se estudiaron 16 pacientes que cumplieron con las condiciones mencionadas en el capítulo de material y método, siendo 7 hombres y 9 mujeres.

En la tabla 1 se muestra que las edades variaron entre los 14 y 24 años con un promedio de 17 años. En todos los pacientes se encontraron alteraciones de vasos, retina y/o alteraciones del epitelio pigmentario. En 10 pacientes que corresponden al 62% se encontraron microaneurismas que variaban en número de 1 a más de 20 por campo fotográfico, y en 5 de ellos (50%) el número fue mayor de 20 en algunos casos siendo incontables. En 6 de los pacientes (37%) existían alteraciones del epitelio pigmentario manifestadas por patron irregular de la fluorescencia coroides que puede representar alteración del mismo, atribuible al padecimiento de fondo excepto en 1 paciente que siendo miope podría tener alteraciones semejantes (paciente 12).

En 5 pacientes (31%) se encontró obliteración capilar en extensiones variables y tortuosidades capilares adyacentes a estas zonas.

Además se encontró en un paciente filtración en el haz papilomacular como única alteración, y en un paciente que presentaba 10 microaneurismas por campo se encontró edema macular con distorsión de la red capilar perifoveal. Todos los ojos estudiados correspondieron al derecho.

Todos los pacientes tenían oftalmoscópicamente el fondo de ojo normal sin embargo en prácticamente todos se encontraron alteraciones aún en el que se detectó edema macular que en estado incipiente puede no detectarse a la oftalmoscopia, cumpliendo con lo planteado en el objetivo del estudio.

DISCUSION

Recientemente se ha visto que existe una diferencia importante - entre el porcentaje de retinopatía diabética detectada por angiografía (mas de 70%) y el de detección mediante solo fotografías (14%) destacándose la importancia de la fluorangiografía como método diagnóstico temprano.

En nuestro estudio se corroboró que aún en presencia de fondo de ojo normal en pacientes diabéticos juveniles puedan encontrarse manifestaciones incipientes de microangiopatía, alteraciones del epitelio pigmentario y ocliteraciones capilares, esto conlleva - a plantear diferentes alternativas para el manejo de estos pa - cientes.

Puede mantenerse una conducta expectante puesto que esta ha sido la conducta en ausencia de síntomas.

Conociendo que existen trastornos de la microcirculación, como primera medida los pacientes deben vigilarse estrechamente propo - niendo como mínimo cada 3 meses, puesto que conocemos la rápida - evolución del padecimiento en este tipo de diabetes.

Nos sorprende que ya existan alteraciones que se consideran sus - ceptibles de tratamiento en el estudio fluorangiográfico, en - ausencia de manifestaciones oftalmológicas; por lo que debe con - siderarse como posible el iniciar el tratamiento en forma más - temprana y orientada con estudios de fluorangiografía en apoyo - a los datos recientemente publicados en el ETDS (Early treat - ment diabetic retinopathy study) con lo cual podríamos mejorar - el pronóstico visual de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Uriel Ticho, M.D. The role of capillary perfusion in the management of diabetic macular edema. *Am.J.Ophthalmol* Dec 1973 vol 76 no6 - 880-886.
2. Olaf Brinchmann-Hansen, M.D. Effects of intensified insulin treatment on various lesions of diabetic R. *Am.J.Ophthalmol* 100:644-653 nov - 1965.
3. Eva M. Mahrer, M.D. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. *Am.j.Ophthalmol* vol 69 no3 march 1970
4. Francis A. L'Esperance, Jr. M.D. The pathologic hemodynamics of diabetic retinopathy. *Am.J. Ophthalmol* vol 71, no 1, jan 1971
5. Jorn Ditzel, Donald W. Beaven M.D. Early changes in Diabetes M. 400-407.
6. Guillermo de Venecia, M.D. Clinicopathologic correlations in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* vol 94 oct 1976.
7. D.J. Scott M.D. Fluorescein studies of the retinal circulation in - diabetics. *Br.J. Ophthalmol* 47, 1963.
8. J.S. Seldner, M.D. Mean retinal circulation time as determined by fluorescein angiography. *Diabetes* 25 (suppl.2) 1976.
9. Harold R. Novotny B.S. A method of photographing fluorescence in - circulating blood in the human retina. *Circulation*, vol XXIV july - 1961.

10. Harry Dorchy, M.D. Relationship between some clinical and biological factors. *Am.J.Ophthalmol* vol 96 no1, July 1983.
11. On p.Garda, M.D. Genetic, Acquired, and related factors in the etiology of Diabetes. *Arch Intern MED.* vol 137, April 1977.
12. Bengt Jernsd, M.D. Relationship of duration and onset of diabetes to prevalence of diabetic retinopathy. *Am.j.Ophthalmol* 102, Oct 1986
13. Robert W.Frank, M.D. On the pathogenesis of diabetic retinopathy *Ophthalmology* 91, no 6, 1984.
14. Robert W.Frank, M.D. Retinopathy in juvenile onset type 1 diabetes of short duration. *Diabetes* vol 31 Oct 1982.
15. Burger W Novemer M.D. Prevalence and development of retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 29:17 1986.
16. Weber B.M.D. Risk factors for the development of retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 29:23 1986.
17. Lawrence J.Singerman M.D. Early Treatment diabetic retinopathy - study. *Diabetes Care* vol 9 no 4 July-August 1986.

Dr. Abraham Santacruz
Jefe de Enseñanza Centro Médico
Nacional. I.M.S.S

Dr. Hector Leonal Fierro Gossain
coordinador
médico adscrito al servicio de
retina.

Dr. José A. Rojas Doval
médico titular del curso de
Postgrado.
Jefe de División de Oftalmología
OMN.

Dra Gladis de Luch Colón O.
Asesor.