



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA FUNDACIÓN DE ASISTENCIA PRIVADA CONDE DE
VALENCIANA

**CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DE MACROANEURISMAS CAPILARES POR MEDIO
DE TOMOGRAFIA ANGIOGRÁFICA DE COHERENCIA ÓPTICA EN EDEMA MACULAR
DIABÉTICO**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA (OFTALMOLOGÍA)

PRESENTA:
DANIELA ZAPATA GOMEZ

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES
DR. RODRIGO MATSUI SERRADO

CIUDAD DE MÉXICO, A 01 MARZO DEL 2018



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 esta 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.

Índice General

1. Introducción.....	3
2. Objetivos.....	6
3. Métodos.....	7
4. Resultados.....	8
5. Análisis y conclusiones	10
6. Referencias.....	11

CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DE MACROANEURISMAS CAPILARES POR MEDIO DE TOMOGRAFIA ANGIOGRÁFICA DE COHERENCIA ÓPTICA EN EDEMA MACULAR DIABÉTICO.

1.- INTRODUCCION.

La Diabetes Mellitus se describe como un desorden metabólico de etiología múltiple, caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas, como resultado de defectos de la secreción y /o acción de la insulina¹.

El número de personas con Diabetes Mellitus (DM) se ha incrementado a través de los años, este incremento es ocasionado por la aparición de dicha enfermedad en diferentes grupos etareos incluyendo niños y jóvenes. La Diabetes Mellitus ha pasado a ser un problema de salud pública a nivel internacional y uno de los mayores retos de salud pública en el siglo 21². Reportes de la Federación Internacional de Diabetes (FID) que indican que para el 2040 existirán 642 millones de personas con diabetes a nivel mundial³, sin embargo los datos mencionados no son exactos y podrían ser mayores, ya que los países en vías de desarrollo no cuentan con datos epidemiológicos al respecto.

Tomando en cuenta lo antes mencionado la retinopatía diabética (RD), una complicación microvascular de la DM, es considerada la principal causa de disminución de agudeza visual prevenible en personas de edad media y por tanto económicamente activas⁴. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) la RD ocupa el 4.8% (37 millones) de los casos de ceguera a nivel mundial⁵. Se ha estimado que la RD que amenaza la visión (retinopatía diabética proliferativa y el edema macular) tendrá un incremento de 191 millones y 53.6 millones respectivamente⁶. La retinopatía diabética proliferativa (RDP) es la causa mas común de disminución de agudeza visual en personas con DM tipo 1 y el edema macular (EM) la principal causa de disminución de agudeza visual moderada en pacientes con diabetes tipo

2⁷. Además de los efectos en la visión la RD y el EMD son marcadores de complicaciones concomitantes en otros órganos.

Pocos estudios poblacionales han reportado la incidencia y progresión de la RD y EMD. En el Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) en Estados Unidos la incidencia de RD a 10 años fue del 74%, y aquellos con retinopatía al inicio desarrollaron retinopatía con mayor grado de severidad en 64%. Aproximadamente el 20% de aquellos con diabetes tipo 1 y 14%-25% con diabetes tipo 2 desarrollaron EMD en un periodo de 10 años de seguimiento⁸.

La prevalencia del edema macular diabético ha demostrado estar relacionado con la duración de la enfermedad. En el WESDR de los pacientes con diabetes mellitus con menos de 5 años de evolución demostraron 0% de datos de EMD comparado con el 29% después de 20 años de duración. De forma similar los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con 5 años de evolución solo 3% presentaron EMD, comparado con 28% a los 20 años⁹.

El Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) define el edema macular diabético como la presencia de engrosamiento retiniano o presencia de exudados duros dentro de 1 diámetro de disco del centro de la macula³. Este se considera como la principal causa de disminución de agudeza visual en pacientes con retinopatía diabética (RD)¹⁰. Su fisiopatología es multifactorial ocasionando como resultado la acumulación de líquido intra o subretiniano. La hiperglucemia crónica, la hipertensión así como la hiperlipidemia contribuyen a la patogénesis de la retinopatía diabética, lo que ocasiona disrupción vascular, considerándose dicha disrupción la principal marca en el daño inicial de la RD, ocasionando aumento de la permeabilidad vascular y acúmulo de líquido extracelular en la macula secundario a daño de la barrera hematorretiniana¹¹. El aumento de la permeabilidad de la barrera hematorretiniana interna y externa se puede ver afectada en pacientes con Diabetes, lo cual se ha comprobado en modelos animales tras la inducción de la enfermedad¹², sin embargo se considera que la barrera hematorretiniana interna es el principal sitio de fuga en la fisiopatología del edema macular diabético¹³. El mecanismo por el cual ocurre esta disrupción es multifactorial, la pérdida de pericitos es uno de los principales factores, ya que son los elementos celulares encargados de la regulación de la perfusión capilar. Su pérdida ocasiona alteración hemodinámica, regulación anómala de la autorregulación del flujo retiniano, producción de factor endotelial vascular, dilatación vascular y formación de microaneurismas capilares (MA)¹⁴. El mecanismo por el cual existe pérdida de pericitos no es

claro, pero podría estar relacionado de forma indirecta a la adhesión leucositaria y acumulación de productos terminales de glucosilación avanzada, ya que estos presentan dichos receptores ¹⁵. Los productos terminales de glucosilación avanzada se forman por la hiperglicemia crónica ocasionando microvasculopatía y modificación de la estructura y función de las proteínas al unirse a ellas. Otro de los mecanismos observados es el engrosamiento de la membrana basal capilar, este contribuye alterando la autorregulación de flujo retiniano ¹⁶. También existe evidencia de que la leucostasis juega un papel importante en la fisiopatología del edema macular diabético, al inducir la formación de radicales superóxidos tóxicos y enzimas proteolíticas las cuales ocasionan alteración de la función endotelial retiniana, angiogénesis y no perfusión capilar¹⁷.

Dichos microaneurismas capilares contribuyen de manera importante en el desarrollo del edema macular diabético al ocasionar fuga, estos generalmente tienen un diámetro de 30µm a 90µm, se localizan en la capa nuclear interna y tienen morfología sacular y menos frecuente fusiforme¹⁸⁻¹⁹. Se ha establecido una relación positiva entre el número de microaneurismas y el riesgo de progresión de retinopatía diabética a 4 años, independientemente de los niveles de glucosa séricos ²⁰. Así también se ha reportado que la formación de MA es un factor predictivo para el desarrollo de edema macular clínicamente significativo en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa ²¹. Considerándose estos elementos clave en la génesis del edema macular diabético.

Dentro de la descripción clínica y clasificación del edema macular se utiliza el término edema macular clínicamente significativo (EMCS) para guías de tratamiento y se define como uno de los siguientes:

- 1.- Engrosamiento retiniano dentro de las 500 µm del centro de la macula;
- 2.- Exudados duros dentro de las 500 µm del centro de la macula, asociado a engrosamiento subyacente, y/o
- 3.- Zona o zonas de engrosamiento retiniano de 1 área de disco en tamaño, los cuales de encuentren al menos a un diámetro de disco del centro de la mácula¹.

Por dicho motivo la aplicación focal de laser ha sido una herramienta útil en el tratamiento del edema macular clínicamente significativo (EMCS), con la finalidad de obliterar o cerrar los

puntos de filtración secundario a la presencia de microaneurismas. El tratamiento focal está asociado con la reducción del edema macular que involucra el centro de la fovea.

En el ensayo clínico multicéntrico aleatorizado con 3 años de seguimiento para el edema macular diabético tratado con laser argón del ETDRS (Early Treatment Retinopathy Study), se demostró que a 3 años de seguimiento 12% de los sujetos sometidos a tratamiento con laser sufrieron pérdida visual severa, en comparación con el 24% de los que no recibieron tratamiento ²².

La forma de detectar la presencia de microaneurismas es por medio de una angiografía con fluoresceína (AGF), sin embargo al tratarse de puntos de ruptura de la barrera hemato-retiniana, la presencia de líquido y exudación adyacentes, puede dificultar su observación por este medio. Los microaneurismas se han relacionado con el riesgo de progresión de retinopatía, sugiriéndose que incluso un microaneurisma podría tener valor predictivo ²³. En ocasiones pueden evolucionar a macroaneurismas al mostrar cambios en su estructura como aumento de tamaño y grosor de pared. De acuerdo a su tamaño se han clasificado en chicos, 100 a 149 μm , medianos 150 a 249 μm y grandes $\geq 250 \mu\text{m}$ ²⁴ o de forma empírica se denomina así a las dilataciones vasculares saculares mayores a 150 μm . Al presentar cambios de volumen y estructura de la pared (engrosamiento) presentan un llenado parcial de colorante al ser analizados con angiografía con fluoresceína, lo que dificulta su identificación²⁵, pudiendo contribuir al edema macular crónico.

Por tanto existen reportes en donde el uso de angiografía con verde de indocianina (AGVI) y la tomografía de coherencia óptica de alta resolución mejoran su identificación en comparación con la angiografía con fluoresceína²⁶.

La tomografía angiográfica de coherencia óptica (A-TCO) es un método no invasivo, el cual se basa en un algoritmo de decorrelación de reflectividades el cual detecta el movimiento de los elementos formes contenidos en los vasos sanguíneos formando imágenes tridimensionales, por tanto podría ser una herramienta útil para la identificación de macroaneurismas capilares. Por tanto, el siguiente estudio describe la características anatómicas de los macroaneurismas capilares en sujetos con edema macular diabético identificados por angio-tomografía de coherencia óptica.

3.- OBJETIVO GENERAL

Determinar las características con tomografía angiográfica de coherencia óptica en macroaneurismas de pacientes diabéticos con edema macular.

Objetivos específicos.

1. Determinar la ubicación de los macroaneurismas con respecto a la fovea.
2. Determinar la distancia en μm de los macroaneurismas con respecto a la fovea.
3. Descripción de las características de los exudados duros adyacentes.
4. Determinar el tamaño de los macroaneurismas.
5. Determinar reflectividad interna y de la pared de los macroaneurismas por medio de tomografía de coherencia óptica dominio espectral.

4.- METODOS.

Se realizó un estudio prospectivo, observacional y transversal. Se revisaron historias clínicas de sujetos con antecedente de retinopatía diabética de 5 años de evolución y diagnóstico de edema macular asociado a exudación lipídica en el departamento de Retina y Vítreo del Hospital Fundación Conde de Valenciana de Febrero a Abril del 2017. Se realizó exploración oftalmológica completa de 23 sujetos incluyendo agudeza visual mejor corregida, exploración del segmento anterior con lámpara de hendidura y fundoscopia bajo dilatación en todos los pacientes. Se realizó toma de fotografías de fondo, angiografía con verde de Indocianina, Tomografía de Coherencia Óptica Dominio Espectral (OCT-SD) y Tomografía Angiográfica de Coherencia óptica (Topcon, DRI OCT Triton; SS-OCT Angio. Corporation, Tokyo, Japan). Al realizar la angiografía con verde de indocianina se definió a los macroaneurismas como las zonas hiperfluorescentes en etapas tempranas que mantienen la hiperfluorescencia en etapas tardías del estudio. Las regiones hiperfluorescentes detectadas con verde de indocianina se confirmaron con la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD, Heidelberg Engineering, Alemania) y se definió a los macroaneurismas como lesiones redondeadas con paredes hiperreflécticas mayor de 150 micras. Posterior a la localización topográfica de los macroaneurismas por medio de verde de indocianina y tomografía de coherencia óptica dominio espectral, se realizó tomografía angiográfica de coherencia óptica con longitud de onda central de 1050 nm con una velocidad de 100, 000 A- Scans por segundo. Los escaners se tomaron en cuadros de 3 x 3 mm centrados en la fovea y 6 x 6 mm

si era necesario. Se realizó segmentación manual sobre la zona del macroaneurisma para el análisis de la angiografía con tomografía de coherencia óptica.

La señal de flujo del macroaneurisma se interpretó posterior a la segmentación manual en el escan B, con el límite superior e inferior coincidiendo con las líneas superiores e inferiores de segmentación respectivamente.

Al analizar los macroaneurismas por medio de Tomografía de Coherencia Óptica se determinó la reflectividad de la pared y contenido como alta, intermedia o baja según las características de las imágenes obtenidas en el modo B, el contenido se asignaba como alta, intermedia o baja si 2/3 partes del mismo presentaban reflectividad alta, intermedia o baja y combinada si presentaba alguna mezcla de las anteriores.

5.- RESULTADOS.

Las características demográficas se representan en la tabla 1. Se analizaron 45 macroaneurismas de 23 sujetos con retinopatía diabética de 5 años de diagnóstico, de los cuales 12 (52.17%) correspondieron al sexo masculino y 11(47.82%) al sexo femenino. La edad promedio fue de 63.5 (± 9) años. Todos los MA se localizaron en la mácula, a una distancia promedio de 2827.4 μm ($\pm 1558\mu\text{m}$) de la fóvea. De estos 17 MA (73.91%) se asociaron a exudación lipídica circinada y en 35 (77.77%) dicha exudación se presentó adyacente al MA, con involucro foveal en 29 (64.44%). El edema asociado fue en 35 (77.77%), de los cuales la morfología quística fue la más observada en 25 (55.55%) en comparación con el difuso 10 (22.22%).

También se determinó su localización superior, superior temporal, temporal, temporal inferior, inferior, nasal inferior, nasal y nasal superior con respecto a la fóvea. Observándose 9 superiores (20%), 8 superotemporales (17.77%), 3 temporales (6.66%), 16 inferotemporales (35.55%), 1 inferonasal (2.22%), 2 nasales (4.44%), 5 superonasales (11.11%).

En todos los casos los microaneurismas se mostraron como una lesión hiperfluorescente homogénea en la angiografía con verde de indocianina.

Se midió el tamaño de los macroaneurismas con un promedio de 406.44 micras($\pm 100\mu\text{m}$). En la tomografía de coherencia óptica los MA se observaron como una estructura vascular con una pared hiperreflectiva rodeando un lumen con material de reflectividad variable. Se determinó la reflectividad de la pared así como del contenido de los mismos en el modo B de la tomografía de coherencia óptica. La reflectividad interna clasificada como intermedia se

observó en 64.44% (29), baja en 24.44% (11) y combinada en 11.11% (5). La reflectividad de la pared se observó en su mayoría alta (84%) y el resto intermedia (15.55%).

El tamaño promedio de los macroaneurismas por SS-OCT fue de 219 μ m (\pm 63 μ m) de altura y 260 μ m (\pm 82 μ m) de ancho, pero estas medidas incluyen el grosor de la pared con un promedio de 48 μ m (\pm 7 μ m).

La tomografía angiográfica de coherencia óptica detectó 39 de 45 Macroaneurismas (86.66%). Se documentó señal de flujo hiperrefléctica en 24 macroaneurismas (53.33%), hiporefléctica en 2 macroaneurismas (4.44%), combinada en 11 (24.44%) y en 6 no se logró determinar. De los 11 macroaneurismas con reflectividad combinada 6 fueron hiporeflécticos en el modo B, 3 mostraron reflectividad combinada y 2 hiperreflécticos. Aquellos macroaneurismas que por tomografía angiográfica de coherencia óptica mostraban reflectividad baja, en el modo B se mostraban ser hiperreflécticos sin edema adyacente.

Tabla 1.

Características demográficas de los sujetos					
Caso	Edad	Sexo	No de MA	Ojo	Edema asociado
1	57	F	2	OD	No
2	72	M	1	OI	Si
3	44	M	1	OD	Si
4	63	F	1	OI	Si
5	58	F	3	OD/OI	Si
6	71	F	1	OI	Si
7	51	M	1	OI	Si
8	69	F	1	OD	No
9	73	M	2	OD/OI	Si
10	49	M	1	OI	Si
11	80	M	1	OI	Si
12	48	M	1	OD	Si
13	77	M	5	OD	Si
14	76	M	1	OD	Si
15	65	F	1	OD	Si
16	70	F	2	OD/OI	No/Si
17	43	M	2	OD/OI	Si
18	60	F	2	OD/OI	Si
19	63	F	2	OD	Si

20	63	F	8	OD/OI	Si/No
21	62	F	1	OI	Si
22	67	M	1	OD	Si
23	62	M	4	OD/OI	Si

6-. DISCUSION.

Los macroaneurismas actúan como puntos de ruptura de la barrera hemato-retiniana favoreciendo la presencia de edema macular diabético crónico. En los sujetos analizados todos los macroaneurismas se localizaron en la macula. El 73% se relacionaron a exudación lipídica y el 77% a edema. Actualmente la terapia anti-angiogénica se ha considerado como uno de los principales tratamientos para el manejo del edema macular diabético con involucro del centro de la fovea, sin embargo es importante tener presente otras estrategias para el tratamiento del edema macular antes del involucro foveal y edema macular persistente. La tomografía angiográfica de coherencia óptica detectó 39 de 45 macroaneurismas, demostrando ser una herramienta útil para identificar esas zonas de fuga, que podrían ser un opción de tratamiento con láser focal para el edema macular crónico.

Conclusión: La hiperreflectividad en los macroaneurismas en la tomografía angiográfica de coherencia óptica demuestra la presencia de flujo activo, a diferencia de aquellos con hiporreflectividad que indica un macroaneurisma sin flujo y aquellos con reflectividad combinada la cual podría explicarse por un lumen parcialmente ocluido. Identificar los macroaneurismas y sus características para guiar el tratamiento con laser focal parece ser una estrategia razonable para el manejo del edema macular diabético. La combinación de tomografía de coherencia óptica y tomografía angiográfica podría optimizar el manejo con laser focal.

7.- REFERENCIAS.

1. World Health Organization. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus.
2. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The world- wide epidemiology of type 2 diabetes mellitus present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:228–236
3. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 7th ed. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2015
4. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998; 105: 998–1003.
5. Resnikoff, S., Pascolini, D., Etya'Ale, D., Kocur, I., Pararajasegaram, R., Pokharel, G. P., & Mariotti, S. P. (2004). Global data on visual impairment in the year 2002. *Bulletin of the world health organization*, 82(11), 844-851.
6. International Diabetes Federation. *Diabetes atlas*, 6th ed, Brussels, Belgium. 2015.
7. Lightman S, Towler HM. Diabetic retinopathy. *Clin Cornerstone*. 2003;5(2):12–21.
8. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102:7–16.
9. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464–1474.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study R. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796—1806.
11. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464–1474.
12. Do Carmo A, Ramos P, Reis A, et al. Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin- induced diabetes. *Exp Eye Res*. 1998;67(5):569—75.
13. Sander B, Larsen M, Moldow B, Lund-Anderson H. Diabetic macular edema: Passive and active transport of fluorescein through the blood-retina barrier. *Investigative Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:433-8.
14. Ciulla TA, Harris A, Latkany P, Piper HC, Arend O, Garzosi H, Martin B: Ocular perfusion abnormalities in diabetes. *Acta Ophthalmol Scand* 80:468 – 477, 2002 //20. Speiser P, Gittelsohn AM, Patz A: Studies on diabetic retinopathy, III: influence of diabetes on intramural pericytes. *Arch Ophthalmol* 80:332–337, 1968.
15. Jousseaume AM, Poulaki V, Le ML, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Faseb J*. 2004;18(12):1450--2.
16. Williamson JR, Kilo C: Extracellular matrix changes in diabetes mellitus. In *Comparative Pathobiology of Major Age- Related Diseases*. Scarpelli DG, Migahy DG, Eds. New York, Liss, 1984, p. 269 – 288.
17. Miyamoto K, Ogura Y: Pathogenetic potential of leukocytes in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 14:233–239, 1999.

18. Bresnik GH. Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmology*. 989-97
19. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1–32.
20. Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BEK. The relationship of retinal microaneurysm counts to the 4-year progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:1780-1785.
21. Ribeiro ML, Nunes SG, Cunha-Vaz JG. Microaneurysm Turnover at the Macula Predicts Risk of Development of Clinically Significant Macular Edema in Persons With Mild Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1254-1259.
22. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103(12):1796–1806.
23. Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, Turner RC, Matthews DR. Microaneurysms in the development of diabetic retinopathy (UKPDS 42). UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabetologia*. 1999; 42: 1107–1112.
24. Cousins SW, Flynn HW Jr, Clarkson JG. Macroaneurysms associated with retinal branch veinocclusion. *Am J Ophthalmol* 1990;109:567–70.
25. Paques, M., Philippakis, E., Bonnet, C., Falah, S., Ayello-Scheer, S., Zwillinger, S., ... & Dupas, B. (2016). Indocyanine-green-guided targeted laser photocoagulation of capillary macroaneurysms in macular oedema: a pilot study. *British Journal of Ophthalmology*, *bjophthalmol*-2015.