

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

Rubén Medellín-Bulbarela^{1*}, Efraín Romo-García², Felipe Peraza-Garay³, Edgar Dehesa-López⁴.

¹Médico residente de tercer año de Oftalmología.

²Médico adscrito al departamento de Retina y Jefe del servicio de Oftalmología.

³Doctor en ciencias médicas.

⁴Doctor en ciencias médicas – Subdirector en investigación CIDOCS/UAS.

Recibido 22 de Febrero 2016, aceptado 11 de Abril 2016

RESUMEN

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

Material y métodos: Estudio piloto, observacional, descriptivo, transversal, prospectivo, de octubre del 2014 a julio del 2016, evaluando patrones de AFO en pacientes con EMD. Los datos categóricos se describen con frecuencias y porcentajes, los numéricos con medias y desviación estándar. Para comparar la mejor agudeza visual corregida (MAVC) entre los patrones se utilizó un ANOVA de 1 vía. El análisis se realizó en SPSS v22 un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. **Resultados:** Los patrones de AFO en orden de frecuencia fueron: multiple spot 50% ($n=132$), quístico 17.4% ($n=46$), normal 14.4% ($n=38$), irregular 9.8% ($n=26$), difuso 4.5% ($n=12$) y single spot 3.8% ($n=10$). Se observó una diferencia significativa ($p=0.000$) entre el patrón de AFO y MAVC; la peor MAVC fue en el patrón quístico con un promedio de 0.71 ± 0.18 logMAR viéndose menos afectada en el patrón normal con un promedio de 0.26 ± 0.13 . **Conclusiones:** Los patrones de AFO en pacientes con EMD tienen relación con la severidad de cada caso de acuerdo con la MAVC. Este examen podría usarse como auxiliar para valorar la severidad de cada paciente. Se requiere de un estudio multicéntrico para estandarizar este estudio ya que la introducción del mismo a la oftalmología es relativamente reciente y su uso aún es limitado debido a los pocos equipos disponibles.

Palabras clave: Autofluorescencia, edema macular, retina, retinopatía diabética.

Objective: Describe the characteristics of the different patterns of fundus autofluorescence (FAF) in patients with diabetic macular edema (DME) and correlate these findings with the severity of each case. **Methods:** A pilot, descriptive, observational, prospective and cross-sectional study, in the period of time from October 2014 to July 2016, evaluating the different patterns of FAF in patients with DME at CIDOCS Ophthalmology Department. Categorical data were described with frequencies and percentages, numerical with mean and standard deviation. A 1-way ANOVA was used to compare best corrected visual acuity (BCVA) between patterns. The analysis was performed in SPSS 22.0, a value of $p < 0.05$ was considered statistically significant **Results:** Patterns of FAF in order of frequency were: multiple spot 50% ($n = 132$), cystic 17.4% ($n = 46$), normal, 14.4% ($n = 38$), irregular 9.8% ($n = 26$), diffuse 4.5% ($n = 12$) and single spot 3.8% ($n = 10$). A significant difference ($p=0.000$) between the FAF pattern and BCVA was observed; BCVA was worse in the cystic pattern with an average of 0.71 ± 0.18 logMAR, the less affected was the normal pattern with an average of 0.26 ± 0.13 . **Conclusions:** FAF patterns in patients with EMD are related to the severity of each case according to BCVA. This test could be used as an aid to assess the severity of each patient. A multicenter study is strongly recommended to standardize this test since its introduction to ophthalmology is relatively recent and its use is still limited.

Keywords: Autofluorescence, macular edema, retina, diabetic retinopathy.

1. Introducción

Una de las enfermedades que ha adquirido mayor relevancia en los últimos años ha sido la diabetes mellitus, esta enfermedad como bien se sabe causa alteraciones en todo el organismo y los ojos no son la excepción, la causa más importante de pérdida visual en estos pacientes es el

edema macular diabético (EMD).^{1,2}

Se ha observado que aproximadamente el 14% de los diabéticos padecen EMD y la incidencia a 10 años de esta alteración en pacientes con Diabetes Mellitus 2 (DM2) de reciente diagnóstico es aproximadamente del 20%.^{3,4}

A pesar de que la tecnología ha avanzado exponencialmente, el método más usado para el diagnóstico del EMD sigue siendo el examen del

*Contacto: Nombre: Rubén Medellín Bulbarela

Dirección: Porfirio Díaz #171 Col. Chapultepec. C.P. 80040. Culiacán de Rosales, Sinaloa, México. E-mail: rubn.mb@gmail.com

fondo de ojo bajo midriasis farmacológica en la lámpara de hendidura, de preferencia usando una lente de exploración de contacto como la de Goldmann.⁵ Recientemente, la tomografía por coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés) ha probado ser un método válido para la detección temprana del EMD y su uso se ha extendido al punto de considerarse un nuevo estándar de oro para evaluar alteraciones maculares.⁶⁻⁸

La evaluación de la autofluorescencia del fondo de ojo (AFO) es una práctica relativamente nueva la cual se ha estado empleando principalmente en la evaluación de la degeneración macular relacionada a la edad.⁹⁻¹² Se cree que la señal autofluorescente proviene de la lipofuscina que es un producto que se acumula a lo largo de los años en las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y al visualizar estas imágenes se puede obtener un estimado de la integridad de esta estructura.^{11,12}

La presencia de edema macular cistoide (EMC) es una característica común en una variedad de alteraciones de la coroides y la retina entre ellas el EMD y la evaluación de la AFO ha mostrado una sensibilidad del 81% y una especificidad del 69% para detección de EMC, por lo que se puede pensar en emplearla de manera rutinaria.¹³ El objetivo del estudio es describir los patrones de autofluorescencia del fondo de ojo en pacientes con edema macular diabético y su relación con la funcionalidad de acuerdo a la mejor agudeza visual corregida (MAVC)

2. Material y métodos

Se realizó un estudio piloto, descriptivo, observacional, prospectivo y transversal, en el periodo de tiempo comprendido de septiembre del 2014 a julio del 2016, identificando los patrones observados en el estudio de AFO en pacientes con edema macular diabético.

Se incluyeron pacientes valorados en el servicio de oftalmología del CIDOCS diagnosticados de edema macular diabético con presión intraocular entre 10 a 21 mmHg que aceptaran participar en el estudio en el periodo previamente estipulado en donde se les realizó una exploración oftalmológica completa que incluyó: agudeza visual mediante los optotipos de la cartilla de Snellen, exploración bajo biomicroscopía de segmento anterior, toma de presión intraocular con tonómetro de aplanación de Goldmann, exploración bajo biomicroscopía de segmento posterior con visualización directa con lentes aéreas de 78 y 90 D de la papila óptica y retina, realización de agudeza mejor corregida mediante refracción subjetiva, estudio de AFO con el equipo Heidelberg Spectralis. Se registró dicha información en el expediente electrónico interrogando de manera directa sexo, edad, comorbilidades crónicas degenerativas, los procedimientos se llevaron a cabo por los miembros del personal adscrito al servicio de oftalmología del CIDOCS, posteriormente dos oftalmólogos con alta especialidad en retina y vítreo analizaron e identificaron los patrones de AFO en cada ojo y se realizó el análisis estadístico de los resultados. No se incluyeron pacientes con glaucoma,

catarata total, hemorragia vítrea o alguna otra patología de la retina

Los datos categóricos se describen con frecuencias y porcentajes y los numéricos con medias y desviación estándar. Para comparar la MAVC entre los patrones se utilizó un ANOVA de 1 vía. El análisis se realizó en SPSS v22 un valor de $p < .05$ se consideró estadísticamente significativo.

3. Resultados

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

Tabla 1.- Características Generales

N		132
Sexo	Femenino	74 (56.1%)
	Masculino	58 (43.9%)
	Total	132 (100%)
Edad	Mínimo	31
	Máximo	83
	Media	58.2
	Desviación estándar	12.2

Dentro de las enfermedades crónico degenerativas observadas se encuentran las siguientes en orden de frecuencia: hipertensión arterial 53.8% (n=71), sin alguna patología asociada 32.6%

(n=43), dislipidemias 12.9% (n=17) y artritis reumatoide 0.8% (n=1) (Tabla 2).

Tabla 2. Enfermedades Crónico Degenerativas

	Frec.	%
Artritis reumatoide	1	0.8
Dislipidemias	17	12.9
Hipertensión arterial sistémica	71	53.8
Sin patología asociada	43	32.6
Total	132	100.0

Los patrones de autofluorescencia de fondo de ojo que se observaron durante el estudio fueron los siguientes en orden de frecuencia: múltiple spot 50% (n=132), quístico 17.4% (n=46), normal 14.4% (n=38), irregular 9.8% (n=26), difuso 4.5% (n=12) y single spot 3.8% (n=10) (Tabla 3).

Tabla 3. Patrones de Autofluorescencia del Fondo de Ojo

	Frec.	%
Difuso	12	4.5
Irregular	16	9.8
Múltiple Spot	132	50.0
Normal	38	14.4
Quístico	46	17.4
Single Spot	10	3.8
Total	264	100.0

En cuanto a los patrones de AFO y la MAVC se observó una diferencia significativa ($p = .000$) entre el patrón de autofluorescencia de fondo de ojo y MAVC; la peor MAVC fue en el patrón quístico con un promedio de 0.71 ± 0.18 logMAR, seguido del patrón múltiple spot con un promedio de 0.53 ± 0.14 , el patrón difuso con un promedio de

0.45±0.15, el patrón irregular con un promedio de 0.40±0.19 por último se observan los patrones single spot y normal con un promedio de 0.34±0.10 y 0.26±0.13 respectivamente. La MAVC en escala logMAR promedio fue de 0.50±0.21 siendo la mínima de 0.0 y la máxima 1.0 (Tabla 4, Figura 1).

Tabla 4. Relación de Patrones de AFO y MAVC (logMAR)

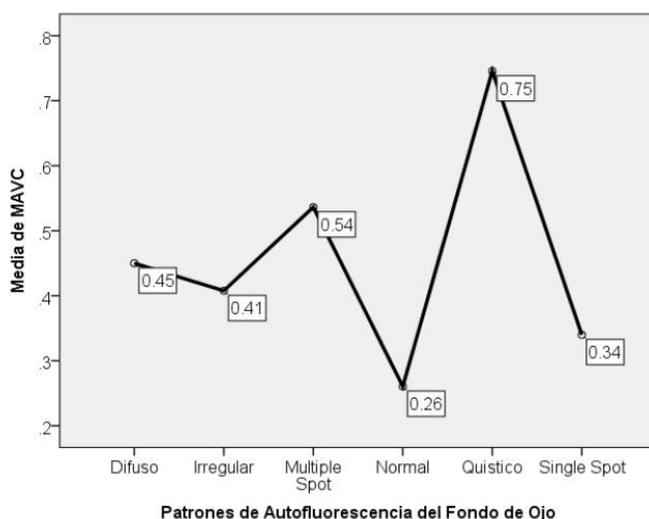
Patrones AFO	MAVC, logMAR						
	95% del intervalo de confianza para la media						
	N	media	DE	LI	LS	Min	Max
Difuso	12	0.45	0.15	0.354	0.546	0.2	0.7
Irregular	26	0.40	0.19	0.328	0.488	0.1	0.8
Multiple Spot	132	0.53	0.14	0.512	0.561	0.2	0.8
Normal	38	0.26	0.13	0.215	0.306	0.0	0.6
Quístico	46	0.74	0.17	0.695	0.797	0.3	1.0
Single Spot	10	0.34	0.10	0.263	0.417	0.2	0.5
Total	264	0.509	0.2109	0.484	0.535	0.0	1.0

DE=Desviación estándar, LI= Límite inferior, LS=Límite Superior
a. ANOVA $p=0.000$

MAVC: Mejor agudeza visual corregida

AFO: Autofluorescencia del fondo de ojo

Figura 1. Relación de AFO y MAVC



MAVC: Mejor agudeza visual corregida
AFO: Autofluorescencia del fondo de ojo

Discusión

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

La principal característica del EMD es el aumento de grosor de la retina, pero se ha observado que, aunque si afecta la agudeza visual, no hay una relación directa del grosor con el grado de limitación reflejado en la agudeza visual de cada paciente por lo que otros daños estructurales están implicados en la alteración funcional¹⁴ y es aquí donde la AFO es útil sin embargo aún es un estudio poco empleado.

En este estudio se observó que los patrones con mayor intensidad de AFO presentaban pobres resultados de la mejor agudeza visual corregida. Así mismo se observó la presencia de aumento de AFO en pacientes con EMD en un 85.6% (n=224) mientras no se observó aumento de AFO en el 14.3% (n=38), lo cual tiene similitud con lo descrito por Vujosevic et al.¹⁵ donde se observó un aumento de AFO en pacientes diabéticos con edema macular clínicamente significativo en un 76.9% y también alteración de la funcionalidad, por lo que en dicho estudio se estableció que el aumento de la AFO si tiene relación con alteración estructural y funcional del área macular.

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

Se observó en un estudio realizado por Xu et al.¹⁶ que la lipofuscina se acumula en mayor cantidad en la microglía que en el epitelio pigmentario de la retina. La microglía se activa en los pacientes diabéticos, esta activación podría explicar el aumento en la oxidación de proteínas y lípidos que se acumulan en la microglía cuando se cursa con diabetes. Teniendo en cuenta lo anterior, en el estudio desarrollado por Vujosevic et al.¹⁵ se propuso que el aumento de la AFO en pacientes con EMD se debe a la acumulación de productos oxidativos debido a la microglía activada.

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

Conclusiones:

Se observó que los patrones de AFO en pacientes con EMD son de presentación muy heterogénea y la intensidad de la AFO se ve aumentada en los pacientes con la enfermedad. Los re-

sultados son semejantes a los encontrados en estudios similares y tienen relación con la severidad de cada caso de acuerdo con la MAVC.

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

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

Referencias.

1. Global prevalence of diabetes mellitus and its complications. In: Prevention of Blindness from Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Report; 2005.
2. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998; 105:1801–1815.
3. Girach A, Lund-Andersen H. Diabetic macular oedema: a clinical overview. *Int J Clin Pract*. 2007;61:88–97.
4. Voutilainen-Kaunisto R, Terašvirta M, Uusitupa M, Niskanen L. Maculopathy and visual acuity in newly diagnosed type 2 diabetic patients and non-diabetic subjects: a 10-year follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79:163–168.

5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103:1796–1806.
6. Strøm C, Sander B, Larsen N, Larsen M, Lund-Andersen H. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43: 241–245.
7. Browning DJ, McOwen, Bowen RM, O'Marah TL. Comparison of clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004;111:712–715.
8. Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, et al. Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: a systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:4963–4973.
9. Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, et al. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:3309–3314.
10. Vaclavik V, Vujosevic S, Dandekar SS, Bunce C, Peto T, Bird AC. Autofluorescence imaging in age-related macular degeneration complicated by choroidal neovascularization: a prospective study. *Ophthalmology*. 2008;115:342–346.
11. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina*. 2008; 28:385–409.
12. Spaide R. Autofluorescence from the outer retina and subretinal space: hypothesis and review. *Retina*. 2008;28:5–35.
13. McBain VA, Forrester JV, Lois N. Fundus autofluorescence in the diagnosis of cystoid macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2008;92 946–949
14. Sakata K, Funatsu H, Harino S, Noma H, Hori S. Relationship of macular microcirculation and retinal thickness with visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:2061–2069
15. Vujosevic S, Casciano M, Pilotto E, Boccassini B, Varano M, Midena E et al. Diabetic macular edema: fundus autofluorescence and functional correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(1): 442–448.
16. Xu H, Chen M, Manivannan A, Lois N, Forrester JV. Age-dependent accumulation of lipofuscin in perivascular and subretinal microglia in experimental mice. *Aging Cell*. 2008;7:58–68