

RETINA

1. Pruebas diagnósticas. Imagen multimodal

1.5

Angiografía con verde de indocianina

María Isabel Fernández Rodríguez¹⁻⁴

¹ Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña).

² Universidade de Santiago de Compostela.

³ Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla. Santiago de Compostela.

⁴ Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud «Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares» (RETICS RD 16/ 0008/0013). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad.



La Angiografía con verde de indocianina (AVI) es un procedimiento diagnóstico que se utiliza para examinar la circulación coroidea. Flower y Hochheimer (1) realizaron en 1972 la primera AVI intravenosa en un ojo humano, pero no fue hasta principios de la década de los 90 cuando se convirtió en una técnica más ampliamente utilizada para el diagnóstico de las enfermedades de la retina y la coroides (2,3). Esto se debió al creciente interés en el estudio de cómo la coroides contribuía al desarrollo de algunas enfermedades retinianas y, a las mejoras tecnológicas en los aparatos de adquisición de las imágenes. Una de las aportaciones más importante de la AVI a lo largo de estos años, ha sido el estudio y clasificación de la neovascularización coroidea (NVC) en la degeneración macular asociada a la edad exudativa (DMAEE). La AVI permite la visualización de los vasos coroideos y el estudio del flujo sanguíneo por debajo del epitelio pigmentario de la retina (EPR) mejorando, debido a sus propiedades específicas, la detección de estructuras vasculares ocultas por sangre, exudación o desprendimientos del EPR (DEPs) (4). Su fluorescencia con longitudes de onda más largas y, su limitada difusión en la coriocapilar, han permitido un mejor análisis de NVC que permanece, en algunos casos, invisible en la angiografía con fluoresceína (AGF).

En los últimos años sus indicaciones se han reducido debido a la aparición de nuevas técnicas no invasivas para explorar la retina y la coroides como son la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la angiografía por OCT (OCTA). Además, la introducción de la tecnología EDI-OCT (Enhanced-depth imaging OCT) y SS-OCT (swept-source OCT) a estos dispositivos ha permitido una visualización más detallada al poder realizar un estudio por capas en profundidad y la posibilidad de un análisis «en face» que proporciona una imagen frontal de una sección determinada (5).

Cada prueba, no obstante, tiene sus limitaciones y sus indicaciones y, es en el análisis multimodal donde encontraremos la mejor evaluación individualizada de cada paciente.

VERDE DE INDOCIANINA (VIC)

El verde de indocianina (VIC) es un colorante tricarbocianina ($C_{43}H_{47}N_2O_6S_2Na$) en forma de polvo liofilizado estéril, que contiene menos del 5% de yodo sódico, soluble en agua y con un peso molecular de 775 daltons (6). Cuando se disuelve en solución salina, el VIC tiende a formar polímeros si la concentración de la solución es alta y monómeros si la concentración es baja. Por esta razón, el colorante debe disolverse en agua destilada para inyección intravenosa. Su utilidad clínica para el estudio angiográfico del fondo de ojo viene dada por sus propiedades espectrales en el rango cercano al infrarrojo (7,8). La molécula de VIC se puede considerar activa a una longitud de onda de entre 790 y 830 nanómetros (nm) (9-11). Estas propiedades espectrales le permiten una excelente penetración a través del EPR, melanina, pigmento xantófilo y sangre. Tras la administración intravenosa, el VIC se une a las lipoproteínas sanguíneas en una proporción que puede llegar al 98% (12-14). Este grado de unión y su preferencia por lipoproteínas de alto peso molecular hace que este colorante tenga una pobre penetración a través de

las fenestraciones de los vasos de la coriocapilar y difunda gradualmente, lo que permite una mayor permanencia intravascular y una mejor visualización de su circulación dentro de los vasos coroideos.

La eliminación tiene lugar en el hígado, con secreción casi completa por la bilis.

Las reacciones adversas son similares a las observadas con la fluoresceína, pero son menos frecuentes (15). En 1994, las exploraciones con AVI documentaron una incidencia del 0,15%, 0,2% y 0,05% de reacciones leves, moderadas y graves, respectivamente (15). El colorante no debe usarse en pacientes con alergias al marisco o al yodo debido a que se puede producir una alergia cruzada. No se han realizado estudios en modelos animales sobre su uso durante el embarazo (16).

TÉCNICA Y LIMITACIONES

La exploración se realiza de la misma forma que la AGF inyectando el colorante en la vena antecubital en bolo lento, colocando en el aparato de captura el correspondiente filtro de luz excitador y barrera. El VIC en forma de polvo liofilizado estéril se disuelve en 5 ml de agua destilada y se extrae la cantidad que se desee inyectar. En la técnica estándar se inyectaban lentamente 25 mgr. de colorante disueltos en 5 ml de agua destilada, aunque actualmente se suele inyectar una cantidad menor (incluso solo 1 ml) debido a la mejor resolución de las cámaras actuales. Se inyecta el colorante y se obtienen imágenes que documentan el paso del mismo durante las fases de llenado y posteriormente a los 1, 3, 5, 10, 20 y 30 minutos. Según la patología que deseemos estudiar necesitaremos tiempos más o menos tardíos. En general se distingue una fase precoz (hasta completar el primer minuto), una fase media (entre 5-15 minutos) y una fase tardía (entre 15 y 30 minutos).

Tras el desarrollo de AVI a principios de la década de 1970 pasaron dos décadas antes de que la angiografía digital y con láser de barrido (cSLO, Confocal Scanner Laser Ophthalmoscope) hicieran posible mejorar la visualización y el registro de la misma y permitiesen la aplicación rutinaria de la técnica en la práctica clínica. Actualmente el uso de angiógrafos digitales está ampliamente extendido. Estos se componen de una cámara digital con flash o de un cSLO dotado de un sistema de escaneo por laser que permite la obtención de imágenes de alta resolución, de un sistema de filtros y de un ordenador con software y memoria para almacenamiento de las imágenes.

Es posible realizar la AGF y la AVI simultáneamente junto con las opciones de retinografía infrarroja (IR) y la autofluorescencia (AF). En los últimos años los sistemas de campo amplio han permitido también una exploración más completa de la periferia de la retina.

No debemos olvidarnos, sin embargo, que se trata de un procedimiento invasivo con posibles reacciones adversas y contraindicaciones por lo que la AVI debe realizarse bajo la supervisión directa del oftalmólogo y en un medio hospitalario o en centro externo que disponga de servicio de resucitación cardiopulmonar para tratar posibles complicaciones.

INDICACIONES ACTUALES DE LA ANGIOGRAFÍA CON VERDE DE INDOCIANINA (AVI)

Neovascularización macular tipo I en la DMAEE

La exploración con AVI puede ser útil para el diagnóstico de distintas lesiones vasculares en ciertas situaciones donde la AGF, el OCT estructural o la OCTA muestren imágenes dudosas para un diagnóstico definitivo. Generalmente puede ser de ayuda en aquellos casos de NVC clasificada angiográficamente como oculta (17), especialmente cuando exista una hemorragia macular. También es necesaria para poder realizar tratamientos con terapia fotodinámica (TFD) o laser térmico que precisen delimitación de un área circunscrita visible sólo con esta técnica.

Diagnóstico diferencial entre DEP vascular y avascular

Difícil de diferenciar mediante OCT estructural, los DEPs producen múltiples artefactos en los cortes de OCTA que junto con la presencia de sangre o fluido no permiten en muchos casos la correcta visualización de la parte vascular del mismo. En la AGF tanto el componente vascular como el seroso del DEP son hiperfluorescentes mientras que, con la AVI, solamente es hiperfluorescente la lesión vascular por eso esta prueba es de gran utilidad para confirmar la presencia de un DEP vascular (fig. 1).

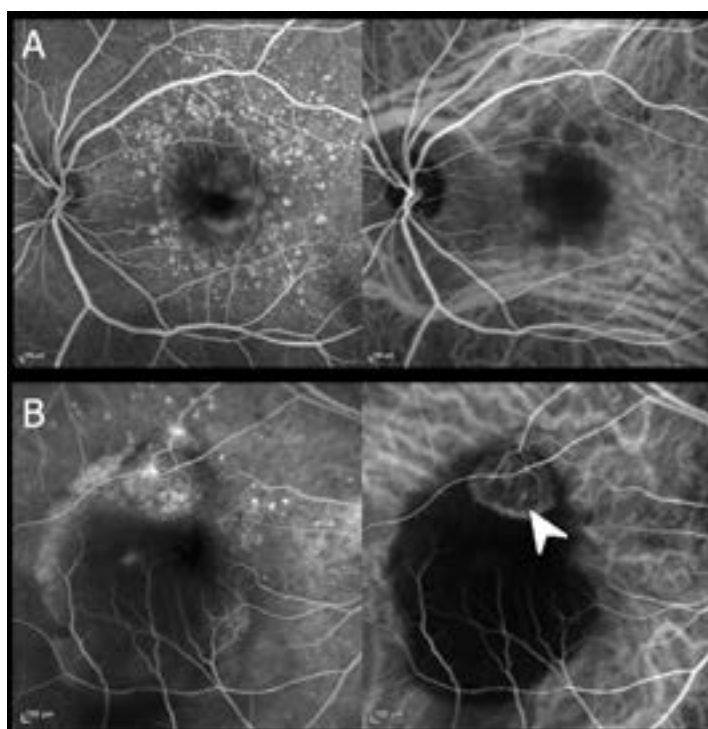


Figura 1: Diferenciación entre DEP avascular (A) y DEP vascular (B) mediante AVI. Se observa la hiperfluorescencia de toda la lesión en la AGF frente a la hipofluorescencia del DEP en AVI que permite diferenciar la parte vascular, hiperfluorescente (B, flecha).

Neovascularización macular tipo III (RAP)

Debido a que el RAP se suele presentar como un tipo de NVC angiográficamente oculta con DEP y comunicación retino-retiniana, la AVI ha sido de gran ayuda para la descripción e identificación de esta lesión (18). Actualmente mediante OCT y OCTA es posible diagnosticar este tipo de neovascularización salvo casos muy incipientes donde la AVI puede poner de manifiesto la comunicación retino-retiniana (fig. 2) (19).

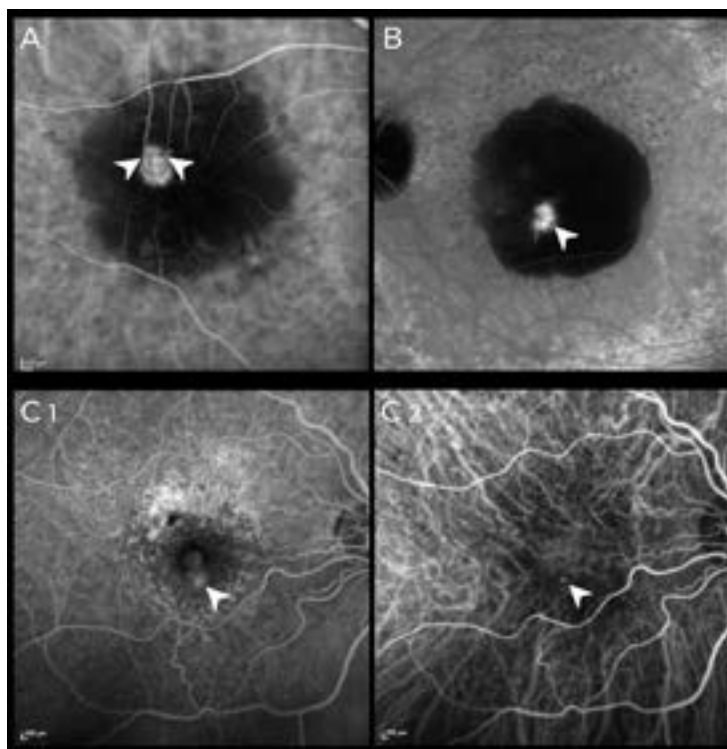


Figura 2: Neovascularización macular tipo III. La AVI ha sido de gran ayuda para la descripción e identificación de estas lesiones ya que permite visualizar la comunicación retino-retiniana (A, flechas) e identificar el hot spot hiperfluorescente en tiempos tardíos que contrasta con la hipofluorescencia del DEP (B). Esta comunicación puede ser visible en estadios precoces con esta técnica antes de que exista DEP (C1) y se puede identificar mucho mejor que con la AGF (C2).

Neovascularización tipo I aneurismática

La AVI es todavía necesaria para el diagnóstico de la neovascularización tipo I aneurismática ya que el grado de detección de las dilataciones aneurismáticas es aún significativamente más bajo en la OCTA y, además, permite analizar la presencia o ausencia de difusión desde estas estructuras o desde la red vascular (20-22).

En las fases iniciales y medias de la AVI, los vasos coroideos en esa zona pueden aparecer irregulares y dilatados, formando una red de ramificaciones vasculares (*Branching vascular networks*, BVN). Las dilataciones aneurismáticas, solitarias o múltiples y de tamaño variable (fig. 3), se suelen localizar en las ramas terminales de estas ramificaciones vasculares (fig. 4).

1.4. Angiografía con verde de indocianina

María Isabel Fernández Rodríguez

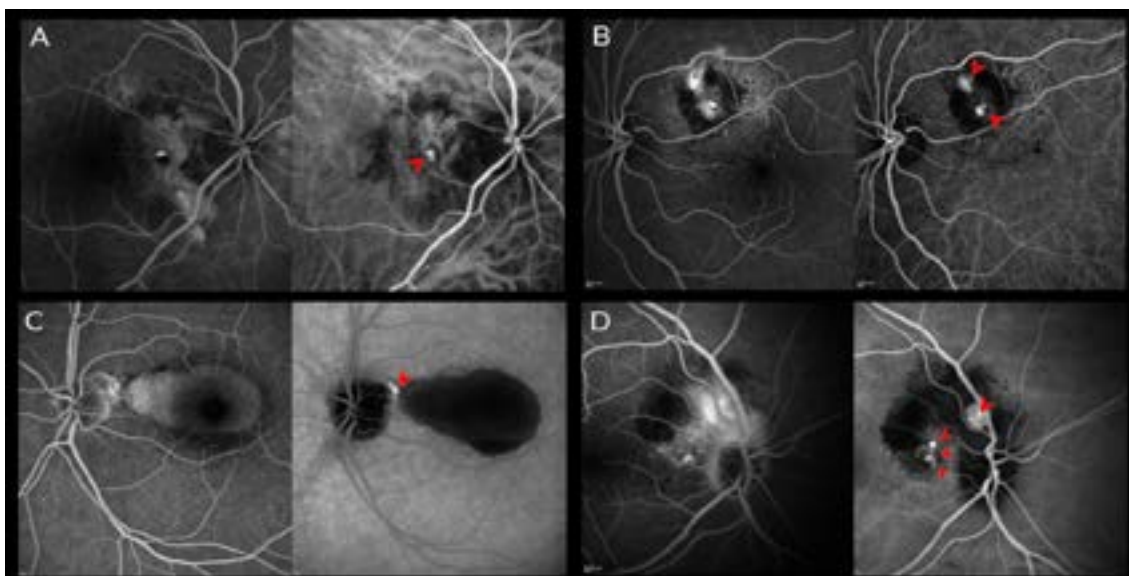


Figura 3: Dilataciones aneurismáticas (flechas) únicas (A y C) y múltiples (B y D) visibles en el estudio con AVI en cuatro pacientes diagnosticados de Neovascularización macular tipo I aneurismática. Se puede observar una única lesión peripapilar asociada a un DEP grande a nivel macular (C). En el último caso (D), podemos ver una dilatación más grande próxima al borde superior de la papila (flecha única) y otra área con múltiples dilataciones más pequeñas con distribución característica «en racimo» (flechas múltiples).

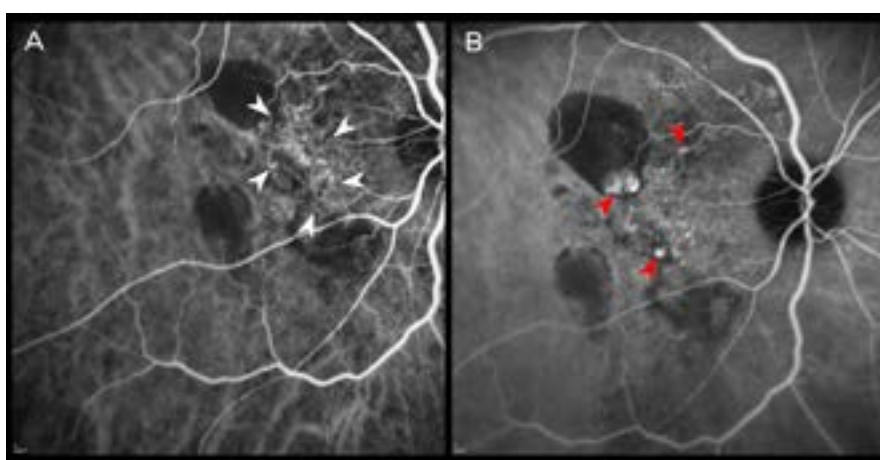


Figura 4: La AVI es capaz de identificar dos elementos en las lesiones aneurismáticas tipo I: La red vascular coroidea anómala (Branching vascular networks, BVN), con visualización de vasos coroideos irregulares y dilatados que aparecen hiperfluorescentes en las fases iniciales y medias de la angiografía (área rodeada de flechas blancas, A), y las dilataciones aneurismáticas, que se suelen localizar en las ramas terminales de estas ramificaciones vasculares coroideas (B, flechas). En la imagen (A y B), también se pueden identificar varios DEPs como lesiones hipofluorescentes.

La AVI es fundamental no solo para el diagnóstico, sino también para la delimitación de estas lesiones, necesaria para tratar a estos pacientes con TFD asociada al tratamiento antiangiogénico. Sin embargo, esta técnica no está disponible en muchos hospitales y su utilización se reserva para el estudio de pacientes que no responden a la terapia Anti-VEGF (23) por lo que la enfermedad puede no estar correctamente identificada al iniciar el tratamiento.

Identificación del vaso nutricio en pacientes no respondedores a terapia Anti-VEGF (fig. 5) (24) candidatos a tratamientos destructivos.

Neovasculopatía paquicoroidea

La AVI muestra una hiperpermeabilidad coroidea que se corresponde con las alteraciones estructurales en OCT, elevación del EPR irregular de mayor diámetro horizontal que vertical (shadow irregular RPR elevation, SIRE) (25).



Figura 5: Vaso nutricio (flecha) que alimenta la neovascularización y que parte de un vaso coroideo dilatado claramente visible en la AVI.

Tumores

Los melanomas, metástasis, osteomas y hemangiomas presentan características diferenciadas en el patrón de AVI por lo que es una técnica adyuvante en casos en los que existan dudas utilizando únicamente las técnicas convencionales (26). El hemangioma de coroides circunscrito (HCC) presenta un patrón característico en la AVI con una hiperfluorescencia muy precoz (flash coroideo) con disminución en los tiempos tardíos conocido como fenómeno de lavado o «wash out». Schalenbourg et al consideraron que la hipofluorescencia oscura y mal definida del tumor en la AVI en comparación con la coroides circundante es el hallazgo más importante en el diagnóstico de los HCC (27). También importante la delimitación del tumor para la realización de la TFD.

Enfermedades inflamatorias

En las uveítis posteriores, la AVI permite detectar la inflamación de los grandes vasos coroideos en casos de enfermedad de Behçet, Vogt-Koyagani-Harada (VKH) o sarcoidosis, entre otros (28-31) y el diagnóstico precoz de NVC inflamatoria secundaria (32,33). Permite también caracterizar de manera más precisa el grado de afectación coroideo en casos de síndromes de puntos blancos (34,35), VKH (30) y enfermedad de Birdshot (36,37), donde las lesiones aparecen como focos hipofluorescentes. En muchos casos, el grado de afectación es mucho mayor de lo esperado en base a los hallazgos con otras técnicas diagnósticas. La detección de signos de inflamación activa subclínica, en pacientes en los que se creía en remisión (30,36,38) puede guiarnos en el tratamiento. No debemos olvidarnos en este apartado de la utilidad de la retinografía IR y la AF por longitud de onda larga (AF-LOCIR)

RESUMEN

- El abordaje multimodal es actualmente fundamental para el análisis de las enfermedades de la retina y la coroides.
- La utilidad fundamental de la angiografía con verde de indocianina es el estudio de la neovascularización macular tipo I aneurismática en el contexto de la degeneración macular asociada a la edad exudativa.
- Otras indicaciones podrán ser establecidas en casos concretos donde es preciso un diagnóstico y tratamiento individualizado no resuelto con otras técnicas no invasivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flower, R W; Hochheimer, B F, Clinical infrared absorption angiography of the choroid. *Am J Ophthalmol.* 1972; 73(3): 458-459.
2. Gómez-Ulla de Irazazábal F. Nuevos m.
3. Stanga PE, Lim JJ, Hamilton P, Indocyanine Green Angiography in Chorioretinal Diseases: Indications and Interpretation. An Evidence-based update. *Ophthalmology* 2003; 110: 15-24.
4. Hassenstein A, Meyer CH, Clinical use and research applications of Heidelberg retinal angiography and spectraldomain optical coherence tomography – a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2009; 37: 130-143.
5. Pichi F, Aggarwal K, Neri P et al, Choroidal biomarkers. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66(12): 1716-1726.
6. Slakter, J S; Yannuzzi, L A; Guyer, D R; Sorenson, J A; Orlock, D A, Indocyanine-green angiography. *Curr Opin Ophthalmol* 1995; 6(3): 25-32.
7. Guyer DR, Puliafito CA, Monés JM, et al: Digital indocyanine-green angiography in chorioretinal disorders. *Ophthalmology* 1992; 99: 287–291.
8. Bischoff PM, Flower RW: Ten years experience with choroidal angiography using indocyanine green dye: A new routine examination or an epilogue? *Doc Ophthalmol* 1985; 60: 235-291.
9. Fox IJ, Wood EH: Indocyanine green: Physical and physiologic properties. *Mayo Clin Proc* 1960, 35: 732-744.
10. Flower RW, Hochheimer BF: Indocyanine green dye fluorescence and infrared absorption choroidal angiography performed simultaneously with fluorescein angiography. *Johns Hopkins Med J* 1976; 138: 33-42.
11. Benson RC, Kues HA: Fluorescence properties of indocyanine green as related to angiography. *Phys Med Biol* 1978; 23: 159-163.
12. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *J Clin Invest.* 1960 Apr; 39: 592-600.
13. Baker KJ. Binding of sulfobromophthalein (BSP) sodium and indocyanine green (ICG) by plasma alpha-1 lipoproteins. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1966 Aug-Sep; 122(4): 957-63.
14. Brown N, Strong R. Infrared fundus angiography. *Br J Ophthalmol.* 1973 oct; 57(10): 797-802.
15. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, TFyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Krupsky S, Orlock DA, Puliafito CA. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology.* 1994; 101: 529-533.
16. Fineman MS, Maguire JJ, Fineman SW, Benson WE. Safety of indocyanine green angiography during pregnancy. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119: 353-355.
17. Fernández MI, Gil M, Gonzalez F Gómez-Ulla F. Diagnostic usefulness of indocyanine green angiography (ICGA) in age-related macular degeneration (AMD). *Age-related Macular Degeneration.* Copyright © 2010 GER GROUP; October 2013. Disponible en: www.amdbook.org.

18. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001; 21: 416-434.
19. Fernández Rodríguez MI, Gómez-Ulla de Irazazábal F, Charlón Cardeñoso P. Proliferación angiomatosa retiniana (RAP). En Félix Armadá Maresca, Sociedad Española de Oftalmología, editores. *Patología y cirugía de la mácula*. LXXXVI Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. Ed: Sociedad Española de Oftalmología; 2010. P. 699-706.
20. Tomiyasu T, Nozaki M, Yoshida M, Ogura Y. Characteristics of Polypoidal Choroidal Vasculopathy Evaluated by Optical Coherence Tomography Angiography. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2016 Jul 13; 57(9): OCT324.
21. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Benjelloun F, Zerbib J, Dirani A, et al. Toward a specific classification of polypoidal choroidal vasculopathy: idiopathic disease or subtype of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 May; 56(5): 3187-95.
22. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D et al., Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data. Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology* 2020; 127: 616-636.
23. Fernández Rodríguez MI, Mansilla Cuñarro R, Gómez-Ulla de Irazazábal F. Vasculopatía Coroidea Polipoidea. Monografía Thea Información 079. Barcelona. Edita: Laboratorios Thea. España; 2017-II. p. 1-36.
24. Ozkaya A, Alagoz C, Garip R, The role of indocyanine green angiography imaging in further differential diagnosis of patients with nAMD who are morphologically poor responders to ranibizumab in a real-life setting. *Eye (Lond)* 2016 Jul; 30(7): 958-965.
25. Narita C, Wu, Z, Rosenfeld PJ et al. Structural OCT signs suggestive of subclinical nonexudative macular neovascularization in eyes with large drusen. *Ophthalmology* 2020; 127: 637-647.
26. Shields CL, Shields JA, De Potter P, Patterns of indocyanine green videoangiography of choroidal tumours. *Br J Ophthalmol* 1995 Mar; 79(3): 237-245.
27. Schalenbourg A, Piguët B, Zografos L. Indocyanine green angiographic findings in choroidal hemangiomas: A study of 75 cases. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd*. 2000; 214(4): 246-52.
28. Bozzoni-Pantaleoni F, Gharbiya M, Pirraglia MP, Accorinti M, Pivetti-Pezzi P. Indocyanine green angiographic findings in Behçet disease. *Retina*. 2001; 21(3): 230-6.
29. Matsuo T, Sato Y, Shiraga F, Shiragami C, Tsuchida Y. Choroidal abnormalities in Behçet disease observed by simultaneous indocyanine green and fluorescein angiography with scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology*. 1999 feb; 106(2): 295-300.
30. Herbort CP, Mantovani A, Bouchenaki N. Indocyanine green angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease: angiographic signs and utility in patient follow-up. *Int Ophthalmol*. 2007; 27(2-3): 173-82.
31. Herbort CP. Precise monitoring and differentiation of inflammatory events by indocyanine green (ICG) angiography in a case of recurrent posterior sarcoid uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2000 Dec; 8(4): 303-6.
32. Herbort CP, LeHoang P, Guex-Crosier Y. Schematic interpretation of indocyanine green angiography in posterior uveitis using a standard angiographic protocol. *Ophthalmology*. 1998 Mar; 105(3): 432-40.
33. Craandijk A, Van Beek CA. Indocyanine green fluorescence angiography of the choroid. *Br J Ophthalmol*. 1976 May; 60(5): 377-85.
34. Slakter JS, Yannuzzi LA, Guyer DR, Sorenson JA, Orlock DA. Indocyanine-green angiography. *Curr Opin Ophthalmol*. 1995 jun; 6(3): 25-32.
35. Cimino L, Auer C, Herbort CP. Sensitivity of indocyanine green angiography for the follow-up of active inflammatory choriocapillaropathies. *Ocul Immunol Inflamm*. 2000 Dec; 8(4): 275-83.
36. Cao JH, Silpa-Archa S, Freitas-Neto CA, Foster CS. Birdshot Chorioretinitis Lesions on Indocyanine Green Angiography as an Indicator of Disease Activity. *Retina*. 2016 Sep; 36(9): 1751-7.
37. Reddy AK, Gonzalez MA, Henry CR, Yeh S, Sobrin L, Albin TA. Diagnostic Sensitivity of Indocyanine Green Angiography for Birdshot Chorioretinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Jul; 133(7): 840-3.
38. Da Silva FT, Hirata CE, Sakata VM, Olivalves E, Preti R, Pimentel SLG, et al. Indocyanine green angiography findings in patients with long-standing Vogt-Koyanagi-Harada disease: a cross-sectional study. *BMC Ophthalmol*. 2012 Aug; 12:40.