

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.**  
**SECRETARIA DE SALUD**

**“SEGUIMIENTO FLUORANGIOGRÁFICO DEL EDEMA  
MACULAR DIFUSO TRATADO CON TÉCNICA DE  
FOTOCOAGULACIÓN EN REJILLA.”**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE LA  
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**

**P R E S E N T A:**

**DR. MAURICIO ZAMORA DORIA**

**ASESOR DE TESIS: DRA. ERENDIRA RUIZ GALINDO**

**MÉXICO, D. F.**

**JULIO DE 2008**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**  
**SECRETARIA DE SALUD**

**“SEGUIMIENTO FLUORANGIOGRÁFICO DEL EDEMA  
MACULAR DIFUSO TRATADO CON TÉCNICA DE  
FOTOCOAGULACIÓN EN REJILLA.”**

**TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA**

**P R E S E N T A:**

**DR. MAURICIO ZAMORA DORIA**

**ASESOR DE TESIS: DRA. ERENDIRA RUIZ GALINDO.**

**JEFE DE SERVICIO: DR. ANSELMO FONTE VÁZQUEZ.**

**MÉXICO, D. F. JULIO DE 2008**

AUTOR DE TESIS

-----  
DR. MAURICIO ZAMORA DORIA

TUTOR DE TESIS

-----  
DRA. ERENDIRA RUIZ GALINDO

Médico Cirujano Oftalmólogo  
Médico adscrito al Servicio de Oftalmología  
Hospital General de México O.D.

-----  
DR. ANSELMO FONTE VÁZQUEZ.

Médico Cirujano Oftalmólogo  
Jefe del Servicio de Oftalmología  
Profesor Titular del Curso de Oftalmología UNAM  
Hospital General de México O.D.

## INDICE

### Resumen

|  |    |
|--|----|
| Marco Teórico                              |    |
| 1. INTRODUCCIÓN .....                      | 1  |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....        | 13 |
| 3. JUSTIFICACIÓN .....                     | 13 |
| 4. HIPÓTESIS .....                         | 14 |
| 5. OBJETIVOS .....                         | 14 |
| 6. DISEÑO .....                            | 14 |
| 7. MATERIAL Y MÉTODOS .....                | 15 |
| 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....              | 17 |
| 9. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD ..... | 17 |
| 10. RESULTADOS .....                       | 17 |
| 11. TABLAS .....                           | 19 |
| 12. DISCUSIÓN .....                        | 21 |
| 13. CONCLUSIONES .....                     | 26 |
| 14. BIBLIOGRAFÍA .....                     | 27 |

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** EL Edema macular difuso es la causa más frecuente de disminución de la agudeza visual en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa (RDNP), siendo una de las patologías más frecuentemente atendidas en el Servicio de Oftalmología del Hospital General de México. Ha sido motivo de múltiples estudios clínicos, patológicos y terapéuticos en el mundo, sin embargo nuestro hospital no cuenta con una revisión y seguimiento del tratamiento de láser con técnica en rejilla para la preservación de la agudeza visual. Por lo que se decidió, hacer una revisión de los expedientes clínicos y estudios fluorangiográficos del periodo 2006 a 2007.

**OBJETIVOS:** Reportar el resultado del tratamiento y la preservación de la agudeza visual de pacientes tratados de láser con técnica en rejilla para edema macular difuso secundario a diabetes, en pacientes del servicio de Oftalmología del Hospital General de México en el periodo del 2006-2007. Normar conducta en el tratamiento del edema macular difuso. Realizar revisión y reporte de incidencia de casos con edema macular secundario a diabetes encontrados en el archivo fluorangiográfico del servicio de oftalmología.

**DISEÑO:** Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo.

**MUESTRA:** Se incluyeron 30 expedientes de pacientes del servicio de oftalmología del Hospital General de México, los cuales se encontraban en condiciones sistémicas y oculares similares, a los que se les diagnosticó edema macular difuso en el periodo de 2006 a 2007. Se excluyeron pacientes con patologías agregadas y que no contaran con estudios fluorangiográficos.

**MÉTODOS:** Revisión de los expedientes clínicos y archivos fluorangiográficos del servicio de oftalmología del Hospital General de México, correspondientes a pacientes con diagnóstico de edema macular difuso secundario a retinopatía diabética en el periodo de 2006 a 2007.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICOS:** Estadística descriptiva fundamentalmente. Medidas de tendencia central, moda, media y mediana. Tabulaciones y tablas con análisis de frecuencia y hallazgos representativos.

**LIMITANTE DEL ESTUDIO:** La mayoría de los pacientes mostraban patologías agregadas o desequilibrios sistémicos que no hacían posible la comparación de la preservación de la agudeza visual posterior al tratamiento con láser

**RESULTADOS:** Los casos evaluados de pacientes con edema macular difuso del Hospital General de México, fueron 30 pacientes seleccionados de una revisión de 100 expedientes correspondientes al periodo de 2006 a 2007. De los cuales la edad promedio de los pacientes fue de 58 años, predominando el género masculino en 57% y el femenino en 43%. El principal estadio en el que se presentó el edema macular difuso correspondió a la retinopatía diabética no proliferativa moderada en un 56.6% seguida de la severa con un 33.3%, la agudeza visual reportada en un inicio predominó en el rango de 20/50 a 20/100 con un 40%. La disminución de la agudeza visual fue mas evidente a los 3 meses posteriores al tratamiento con láser presentándose en 7 pacientes, la mejoría visual máxima se encontró en la revisión a los seis meses posteriores del tratamiento con láser puesto que en diez pacientes se cuantifico mejoría de la agudeza visual por medio de cartilla de Snellen. Al año de seguimiento se observó estabilidad de la agudeza visual y una mayor preservación de la misma.

## 1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es el trastorno endocrino más común que existe. Se caracteriza por una hiperglucemia sostenida, provocada por la falta de insulina endógena o a su eficacia disminuida. Esta alteración metabólica constituye una de las principales causas de disminución de la calidad de vida y muerte en el mundo.

El edema macular es la causa más frecuente de disminución de la Agudeza Visual en pacientes con retinopatía diabética no proliferante (RDNP) siendo producto de la disfunción de la barrera hematorretiniana interna.

A pesar de esto, no contamos con un estudio de seguimiento al paciente tratado por esta patología con láser en el servicio de Oftalmología del Hospital General de México, uno de los hospitales más importantes en el área de Oftalmología, ya que es un hospital de concentración, lo que nos permite mostrar el control de la enfermedad y la preservación de la agudeza visual en la población de diabéticos en México de una forma representativa.

La técnica de aplicación de láser en rejilla ha sido una práctica continua para el tratamiento del edema macular difuso, mostrando clínicamente una estabilización de esta patología y preservación funcional de la visión. Realizándose paralelamente un seguimiento por medio de estudio fluorangiográfico para corroborar evolución y estabilización de la misma y descartar patologías secundarias a la retinopatía diabética.

## DEFINICIÓN

*Edema macular difuso*: Este se define como un engrosamiento retiniano de dos o más diámetros papilares, con afectación de alguna porción de la zona avascular foveal con o sin Edema Macular Cistoideo (EMC). En el Edema Macular Difuso la barrera hematorretiniana se afecta de manera difusa y la red capilar aparece dilatada en todo el polo posterior, hay aumento del calibre vascular y de los espacios intercapilares, el cual es producido por oclusión de una parte considerable del lecho capilar, generalmente no se asocia con exudados duros localizados, suele ser bilateral y simétrico.<sup>1,4,9</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

El número de pacientes con diabetes mellitus se ha incrementado dramáticamente y la ceguera causada por la retinopatía diabética se ha vuelto más común. Se estima que en el mundo hay 120 millones de diabéticos y que cada 15 años esta cifra se duplica.<sup>5,6</sup>

En América del Norte hay aproximadamente 13 millones de diabéticos y cada año se quedan ciegos 8 mil. Los dos programas más ambiciosos a nivel internacional, auspiciado por la Academia Americana de Oftalmología y la Federación Internacional de Diabetes para Europa, tienen como objetivo reducir la ceguera causada por la retinopatía diabética incorporando medidas, información e investigación.<sup>5,6,8</sup>

Algunos datos son descriptivos y reflejan la situación actual: en los países avanzados solo 30 % de los diabéticos tipo I están adecuadamente controlados y 7 % de los tipo 2 con características de alto riesgo no han sido revisados nunca por ningún oftalmólogo.

La diabetes afecta actualmente a más de 194 millones de personas en el mundo y se espera que alcance los 333 millones en 2025. La mayoría de los casos se presentan en países en vías de desarrollo.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES EN MÉXICO

La población en México de personas con diabetes fluctúa entre los 6.5 y los 10 millones (prevalencia nacional de 10.7% en personas entre 20 y 69 años). De este gran total, 2 millones de personas no han sido diagnosticadas. En la frontera entre México y Estados Unidos, la prevalencia de diabetes es de 15%.<sup>6</sup>

Dos de cada tres mexicanos tienen sobrepeso u obesidad (prevalencia nacional de obesidad: 24.4%). 90% de las personas que padecen diabetes presentan el tipo 2 de la enfermedad.<sup>6, 11</sup>

México ocupa el noveno lugar de diabetes en el mundo. 13 de cada 100 muertes en México son provocadas por la diabetes.<sup>6</sup>

El grupo de edad con más muertes por diabetes se ubica entre los 40 y los 55 años. En personas de 40-59 años, 1 de cada 4 muertes se debe a complicaciones de la diabetes.

La diabetes es una de las pocas enfermedades que afectan más a mujeres que a hombres. En promedio los hombres con diabetes mueren a una edad más temprana que las mujeres (67 versus 70 años respectivamente)

La mayoría de pacientes con baja visión asociada a diabetes, forman parte del segundo grupo o insulino dependientes, quienes además presentan enfermedades asociadas de índole vascular, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis entre otras.

La hiperglucemia crónica es el factor iniciador de las complicaciones microvasculares en la diabetes (neuropatía, nefropatía y retinopatía).

Los diabéticos son 2 veces más propensos a padecer afecciones coronarias y accidentes cerebrales. La tasa de amputación de miembros inferiores es casi 40 veces mayor en ellos que en la población no diabética; representan 20 % de los pacientes con enfermedad renal en fase terminal y constituyen uno de los grupos de ciegos más numerosos entre los habitantes adultos del planeta.<sup>6, 14</sup>

La prevalencia de la retinopatía diabética está determinada por el tipo de diabetes mellitus y por la edad del paciente, disminuye según aumenta la edad

- 58 % entre los 30 y 45 años de edad.
- 49 % de 45 a 50 años.
- 34 % en mayores de 70 años.

La retinopatía diabética más frecuente es la no proliferativa, (80%), frente a la proliferativa (20 %). La retinopatía es más frecuente y potencialmente más grave en los diabéticos tipo I. En este tipo de pacientes, después de:

- 5 años de evolución de la enfermedad, 23 % presenta retinopatía;
- 10 años este porcentaje se eleva a 60 %,
- 15 años se presenta en el 80 % de los pacientes.

La retinopatía diabética proliferativa se presenta en estos pacientes. En los pacientes con diabetes tipo 2, más del 60 % presentaran algún grado de retinopatía a los 20 años de evolución. Un 3.2 % de diabéticos tipo I y un 2.7 % de diabéticos tipo 2 desarrollarán ceguera legal.<sup>6, 11, 12,14</sup>

### **Estudios de incidencia y prevalencia de edema macular diabético**

Los estudios epidemiológicos de retinopatía diabética son numerosos, los realizados exclusivamente en pacientes con edema macular diabético son menos frecuentes; estando los datos de prevalencia y de incidencia de edema macular incluidos, en numerosas ocasiones, dentro de los estudios de retinopatía diabética.<sup>11</sup>

La prevalencia de edema macular oscila entre un 7,5%<sup>10</sup> y un 15,2% Klein, *et al.* encontraron en Wisconsin una incidencia de un 13,6% en los pacientes diabéticos tipo 1 a los 10 años de seguimiento, y de un 12,6% en los pacientes tipo 2.

En otro estudio realizado por Susan Vitale, *et al.* en el Wilmer Eye Institute encuentra una incidencia a los 7 años de un 6,7%.

El edema macular diabético puede tener cierto grado de regresión, por lo cual los estudios de prevalencia o de incidencia pueden infravalorar la afectación real de dicha entidad.

### FISIOPATOGENIA

Dada la gran variabilidad de la evolución de la retinopatía diabética, en distintos individuos incluso con control similar, nos plantea una patogénesis múltiple, con varios agentes implicados. En el desarrollo de la retinopatía diabética se plantean seis procesos fisiopatológicos básicos:<sup>12</sup>

1. Pérdida de la función de pericitos en los capilares retinianos.
2. Ensanchamiento de la pared capilar para formar los microaneurismas.
3. Obstrucción de capilares y arteriolas de la retina.
4. Alteración de la barrera hematoretiniana con incremento de la permeabilidad vascular capilar.
5. Proliferación de neovasos y tejido fibroso.
6. Proliferación fibrosa y contracción del vítreo, hemorragia y desprendimiento por tracción.

En la diabetes ocurren cambios fisiopatológicos; se deterioran los de autorregulación del flujo sanguíneo ocular por alteraciones en el sistema nervioso autónomo; existe una disminución de la velocidad sanguínea motivada por una mayor viscosidad, degeneración de pericitos y dilatación capilar y venular. Se produce un aumento de la permeabilidad de los vasos con salida de plasma y proteínas ocasionando lesión endotelial cambios hematológicos: afecta a los elementos formes de la sangre y a la viscosidad del plasma. Al disminuir el flujo sanguíneo los hematíes se agregan llegando a obstruir la circulación<sup>4,9,12</sup>

En la diabetes el hematíe pierde la capacidad fisiológica de la deformidad, pues su membrana se hace rígida, existe un incremento de la viscosidad sanguínea por un aumento del fibrinógeno y las globulinas, por lo que en la diabetes existe un estado de hipercoagulación, los agregados de plaquetas y hematíes pueden no pasar a través de capilares, ocasionando los exudados algodonosos y cuando las oclusiones son en arterias de mayor calibre ocasionan cambios hipóxicos en la retina.

## CAMBIOS ANATÓMICOS:

El engrosamiento de la membrana basal de los capilares retinianos es, en parte, secundaria a la degeneración de los pericitos, la pérdida selectiva de pericitos hace disminuir de forma espectacular la síntesis de fibronectina.<sup>4, 9, 19</sup>

En la membrana basal predomina la laminina y la fibronectina derivada de las células endoteliales. También aumenta la cantidad de colágeno. La formación de colágeno tipo I y III en la membrana basal capilar sólo se observa en estados de hiperglucemia.

La hiperglucemia crónica es el agente único causante de los cambios patológicos iniciales de los capilares. La expresión varía con el órgano. La glicolización de la hemoglobina y la de sustancias extracelulares de la membrana basal del capilar puede dificultar considerablemente la liberación y paso del oxígeno de los capilares de la retina.

La retinopatía es una expresión ocular de microangiopatía que ocurre en todo el organismo. En cuanto a la patogenia se dice que existen cambios en los capilares, engrosamiento de la membrana basal, lesión de las células endoteliales y proliferación, seguido de una deformación de los hematíes, lo cual da lugar a una disminución del transporte de oxígeno.

Hay cambios en las plaquetas, originan mayor engrosamiento y agregación, como consecuencia de esta falta de perfusión capilar retiniana es la isquemia retiniana, que a su vez causa hipoxia retiniana, inicialmente localizada en la periferia media.

Los elementos celulares de los capilares retinianos constan de células endoteliales y pericitos (células murales). Se cree que la reducción de los pericitos es responsable de la distensión de las paredes de los capilares y de la rotura de la barrera hemato-retiniana interna. Consecuencia de la permeabilidad vascular son la hemorragia intraretiniana y edema, el cual puede ser difuso o localizado.

El edema retiniano difuso se debe a la dilatación capilar extensa y extravasación, el localizado se debe a extravasación focal de los microaneurismas los segmentos capilares dilatados. (Según el tipo de diabetes serán las manifestaciones clínicas oculares que se presenten.)

## CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA:

La Retinopatía Diabética se puede clasificar desde etapas más iniciales o leves, a otras más avanzadas o graves de acuerdo a su aspecto oftalmoscópico.

Según el EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY (ETDRS) la Retinopatía Diabética se puede clasificar: <sup>4, 9, 12, 19</sup>

A. No Retinopatía Diabética.

B. Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP).

1. Leve.
2. Moderada.
3. Severa.

C. Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP).

1. Sin características de alto riesgo (Sin CAR)
2. Con características de alto riesgo (Con CAR)
3. Avanzada (estadios finales)

### **EDEMA MACULAR**

La mácula es un área ovalada en el polo posterior que mide alrededor de 5 mm de diámetro. Los puntos clínicamente importantes dentro de la mácula son la fovea, la foveola y la zona avascular foveal. La fovea es una pequeña depresión que mide alrededor de 1,5 mm de diámetro en el borde, la depresión se debe al desplazamiento centrífugo de las células de la retina interna. Esta área retiniana altamente especializada es la que posee mayor agudeza visual. La detección temprana de la retinopatía, el edema macular, y el tratamiento precoz son cruciales en el esfuerzo por reducir la incapacidad visual en pacientes que padecen diabetes. <sup>4, 11, 12</sup>

El edema macular <sup>6</sup> se define clínicamente cuando el engrosamiento retiniano es evidente en la biomicroscopia durante el examen clínico. El diagnóstico no es angiográfico sino clínico. El edema macular puede ser focal o difuso.

El Diabetic Retinopathy Study Group definió el edema macular como engrosamiento retiniano a menos de un diámetro de distancia papilar del centro de la mácula. En 1985 el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) introdujo la definición específica de edema macular clínicamente significativo (EMCS) cuando aparecía algunas de las siguientes condiciones: <sup>9,12</sup>

1. Engrosamiento de la retina a una distancia menor o igual a 500  $\mu$  del centro de la mácula.
2. Exudados duros con engrosamiento de la retina adyacente localizados a una distancia menor o igual a 500  $\mu$  del centro de la mácula.
3. Una o varias zonas de engrosamiento retiniano de un diámetro de papila (DP) o mayor, localizada a una distancia menor o igual a 1 DP del centro de la mácula.

El engrosamiento retiniano, los exudados duros, el escape de fluoresceína en la Fluorangiografía (FAG) y el engrosamiento retiniano son los signos clínicos de acumulo de fluido considerados por el ETDRS .

La FAG muestra que la permeabilidad anormal es la causa del edema macular (EM) en los diabéticos. El escape de fluoresceína procede de los microaneurismas, neovasos y segmentos de capilares dilatados.

El EM se observa en la FAG como hiperfluorescencia tardía en el área macular, que puede estar localizada en focos, en cuyo caso recibe el nombre de edema focal (EF). Si está localizado de forma difusa lo llamamos edema difuso (ED).

En casos de EM de larga evolución el escape de colorante puede localizarse en forma de estrella, siguiendo la orientación oblicua de la plexiforme externa, y entonces se llama edema macular cistoide o quístico (EMQ).

El EM puede ser compatible con una buena visión central. Cualquier acción terapéutica, para ser eficaz, debe ser pronta, antes de que se produzca un daño anatómico permanente en la mácula.

El edema macular; afecta a 29 % del total de los pacientes con más de 20 años de evolución de la diabetes.

El engrosamiento macular se puede detectar mediante tomografía de coherencia óptica (OCT). El edema macular puede aparecer en cualquier estadio de la retinopatía diabética, pero es más frecuente en las formas severas.

Clasificación del edema macular según el grado de gravedad:

a) *Leve*: Poco engrosamiento de la retina o exudados duros en el polo posterior, pero distante del centro de la mácula.

b) *Moderado*: Engrosamiento de la retina o exudados duros aproximados al centro de la mácula, pero sin involucrar el centro.

c) *Severo*: Engrosamiento de la retina o exudados duros involucrando el centro de la mácula.

Escala Internacional de severidad del edema macular diabético.

| Nivel de severidad     | Hallazgos oftalmoscópicos  |
|------------------------|--|
| Edema macular ausente  | No engrosamiento ni exudados retinianos  |
| Edema macular presente | Engrosamientos retinianos o exudados en polo posterior.<br><br>Leve: distantes de la mácula.<br><br>Moderado: próximas al centro de la mácula.<br><br>Severo: englobando al centro de la mácula. |

Para el diagnóstico y evolución del edema macular diabético se puede emplear la tomografía de coherencia óptica (OCT); una técnica diagnóstica por imagen (de no contacto), que consiste en cortes topográficos micrométricos mediante luz sobre el tejido a estudiar. Es una herramienta excelente para la detección de anormalidades submaculares, ya que vigila el líquido macular y sirve de guía para el tratamiento con láser.

Antes del OCT solo se podía detectar el grosor retiniano mediante técnica cualitativa por oftalmoscopia indirecta, o acudiendo a técnicas más invasivas como la angiografía fluoresceínica. Con ésta técnica lo podemos medir de forma cuantitativa y podemos observar características anatomopatológicas en cada caso y establecer el pronóstico.

### PRONÓSTICO

La predicción de la aparición de complicaciones oculares es el tiempo de evolución de la enfermedad. Desde el punto de vista epidemiológico, la retinopatía diabética constituye la principal causa de discapacidad en la población económicamente activa del mundo, así como también de deterioro visual en los diabéticos.

### TRATAMIENTO

La detección temprana de la retinopatía, el edema macular, y el tratamiento precoz son cruciales en el esfuerzo por reducir la incapacidad visual presentada en los pacientes con diabetes.<sup>1, 3, 9,12</sup>

Estudios clínicos realizados como el de retinopatía diabética y del tratamiento temprano para la retinopatía diabética (ETDRS), han demostrado que un tratamiento efectivo para la retinopatía puede reducir la pérdida severa de visión en un 90 %, así también las críticas necesidades de exámenes oculares periódicos para los pacientes con diabetes.

El tratamiento del edema macular es limitado y en parte controvertido. Los tratamientos permiten retrasar o mejorar las complicaciones de la retinopatía, entre ellos el edema macular quístico, pero no son capaces de prevenir su aparición. El empleo de la foto coagulación con láser es uno de los avances más importantes en la oftalmología; se utiliza láser de acción térmica que produce una necrosis celular, desnaturalización de las proteínas y coagulación intravascular.

El láser de argón es el más utilizado. Tras estudios clínicos de distribución aleatoria han determinado que la foto coagulación es claramente beneficiosa; el tratamiento más adecuado para los pacientes con edema macular, pues reduce el riesgo de pérdida visual moderada en 50 % o más y aumenta la posibilidad de obtener solo una pequeña mejoría visual. Por eso, se buscan otros medios terapéuticos que puedan sustituir o apoyar la foto coagulación con láser (FCL) en el tratamiento de la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y el edema macular teniendo la anti angiogénesis un papel preponderante.

La fotocoagulación retiniana (2) con láser es esencialmente una forma destructiva de tratamiento, que depende de la absorción de energía luminosa por los pigmentos oculares (melanina, hemoglobina y xantofílico) y su conversión en calor. El propósito de la terapia con láser es producir una quemadura terapéutica en un área preseleccionada de la retina, a la vez que se lesiona ínfimamente el tejido circundante.

El edema macular constituye la causa más común de disminución de la visión central en pacientes con retinopatía diabética, en particular en la forma clínica no proliferativa. De patogénesis oscura y posiblemente multifactorial, las evidencias ubican su origen en la ruptura de la barrera hematorretiniana interna (endotelio vascular retiniano).

Puede estar presente en la retinopatía diabética no proliferativa y también en la forma proliferativa; ser focal o difusa y resultar clínicamente significativo o no.<sup>1,9,15</sup>

El tratamiento del edema macular diabético con láser focal o en rejilla debe preceder a la panfotocoagulación, si el caso lo requiere, ya que esta última, al desviar un mayor flujo sanguíneo hacia la mácula, puede agravar un edema preexistente.

Para la extravasación difusa se recomienda una fotocoagulación en rejilla en el área de engrosamiento retiniano, por fuera de las 500 micras del centro de la mácula. De esta forma se logra una mejor oxigenación de la parte interna de la retina y la estimulación de la externa (epitelio pigmentario), de modo que teóricamente se estaría produciendo un efecto beneficioso en los sitios inespecíficos de extravasación (aneurismas, capilares, epitelio pigmentario).

En México se recomienda la aplicación de la panfotocoagulación en pacientes diabéticos con retinopatía proliferativa inicial y alto riesgo.<sup>1, 9, 15</sup>

La fotocoagulación se aplica hasta que la actividad vasoproliferativa se inactive. El principal objetivo de este tratamiento con láser es preservar la visión actual del paciente. Más de 15 % de los ojos fotocoagulados muestran mejoría de la agudeza visual.

En algunos casos, el edema puede tardar hasta 4 meses en desaparecer. Como se podría esperar, los ojos con extravasación focal asociada a algunos anillos de exudados duros que no afectan el centro de la fovea, responden mejor al tratamiento con láser que los que tienen la enfermedad de forma difusa.

La hemorragia vítrea se incluye entre las principales complicaciones de la fotocoagulación retiniana.

El Edema Macular (EM) tiene progresión lenta, el riesgo del tratamiento aumenta con la cercanía a la mácula y es más eficaz en la prevención de la pérdida visual que en la recuperación de la visión.

Se usa láser de argón verde. El tipo de fuga observado en la FAG nos indica el método de fotocoagulación más adecuado. Siempre respetamos las 500  $\mu$  foveales y 500  $\mu$  alrededor del disco óptico. Utilizamos un diámetro de impacto de 100  $\mu$  y una energía suficiente para blanquear la retina con una duración de 0,1 a 0,2 segundos. Con cada tratamiento, no se supera el 20% del área macular total. Evitamos también fotocoagular la red perifoveal capilar, ya que la destrucción de ésta puede producir edema microquístico agudo irreversible. Hemos realizado varios tipos de fotocoagulación macular, según la disposición del EMCS:

**1. Fotocoagulación en rejilla.** Se usa un diámetro de impacto de 100  $\mu$  con un patrón no confluyente y espaciado. Si el edema persiste, repetimos el tratamiento.

**2. Fotocoagulación focal.** El objetivo es tratar puntos de escape y áreas localizadas de no perfusión en la FAG. Tratamos microaneurismas, dilataciones capilares, IRMAS. Los pequeños focos de edema en el área perifoveal de la mácula pueden tratarse directamente mediante fotocoagulación local si las fugas pueden localizarse aisladamente con FAG y la malla capilar perifoveal no se encuentra gravemente alterada.

**3. Técnica combinada de Blankenship.** Se realiza fotocoagulación focal directa de puntos de fuga y fotocoagulación asociada en rejilla espaciada 100  $\mu$  alrededor de las fugas locales.

**4. Técnica combinada de ETRDS.** Se realiza fotocoagulación focal directa de los puntos de fuga local y la fotocoagulación en rejilla en áreas de retina engrosadas.

**5. Técnica confluyente en herradura.** Se utiliza en casos de EM difuso con fugas múltiples y gran alteración de la anatomía macular con edema quístico, isquemia y depósitos de exudados lipídicos.

Una vez realizada la fotocoagulación, esperamos tres meses para valorar la evolución del EM y decidir, en función de la FAG, una nueva sesión de tratamiento

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las complicaciones secundarias a retinopatía diabética son múltiples y una de ellas es el edema macular, la cual compromete con relativa frecuencia en nuestro medio a la visión del paciente deteriorando su calidad de vida de forma abrupta sino es tratado a tiempo.

Por lo que se decidió hacer el presente estudio para dar seguimiento por medio de fluorangiografía de la respuesta clínica y su correlación con la preservación y mejoría visual, en relación con el oportuno tratamiento de fotocoagulación con técnica en rejilla en pacientes con presencia de edema macular difuso secundario a retinopatía diabética en el periodo de 2006-2007 en el servicio de oftalmología del Hospital General de México.

## 3. JUSTIFICACIÓN

El edema macular diabético es la causa más importante de pérdida de agudeza visual en la retinopatía diabética. La prevalencia del edema macular clínicamente significativo (EMCS) está directamente relacionada con la duración de la diabetes. Se ha demostrado que el tratamiento en rejilla del edema clínicamente significativo mediante fotocoagulación reduce el riesgo de pérdida de agudeza visual en estos pacientes.

#### 4. HIPÓTESIS

- Al ser un estudio descriptivo no cuenta con hipótesis

#### 5. OBJETIVOS

- Reportar el resultado del tratamiento con láser con técnica de rejilla para edema macular difuso secundario a diabetes, en pacientes del servicio de Oftalmología del Hospital General de México en el periodo del 2006-2007.
- Normar conducta en el tratamiento del edema macular difuso.
- Realizar revisión y reporte de incidencia de casos con edema macular secundario a diabetes encontrados en el archivo fluorangiográfico del servicio de oftalmología del Hospital general de México periodo 2006-2007.

#### 6. DISEÑO

- Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

- Se realizó una revisión de 750 estudios de fluorangiografía realizados en el periodo de 2006 a 2007 de pacientes del servicio de Oftalmología del Hospital General de México.
- Se seleccionaron 100 casos de pacientes de forma aleatoria los cuales fueron compatibles con el diagnóstico de Retinopatía Diabética con presencia de Edema macular difuso clínicamente significativo que contaran con estudio fluorangiográfico realizado en el mismo periodo.
- Todos los expedientes revisados contaban con reporte de agudeza visual inicial y posterior al tratamiento con láser, etapificación de la retinopatía diabética, reporte de nivel de glicemia y referencia del estado sistémico y ocular del paciente.
- De la población de pacientes seleccionados se tomaron en cuenta para seguimiento fluorangiográfico 30 pacientes diabéticos tipo II con un tiempo de evolución de 15 años, en estadios clínicos sistémicos y oculares similares, con niveles de glicemia central que no superaran los 160 mg/dl en el momento del diagnóstico oftalmológico y que no hubiesen recibido tratamiento previo con fotocoagulación.
- Los pacientes no presentaban ningún antecedente de falla renal que requirieran diálisis peritoneal o trasplante renal, o alguna otra enfermedad agregada.
- La toma de la agudeza Visual se realizó por medio de cartilla de Snellen.
- Todos los pacientes contaron con exploración oftalmológica completa y valoración de fondo de ojo.

- La agudeza visual inicial en la primer exploración oftalmológica era de 20/400 o mejor.
- La severidad de la retinopatía iba de un estadio no proliferativo leve hasta proliferativo avanzado.
- El tratamiento de Fotocoagulación fue con técnica en rejilla usando un diámetro de impacto de 100  $\mu$  con un patrón no confluyente y espaciado.
- Todo paciente contó con una nueva fluorangiografía posterior al tratamiento con láser por lo menos en 1 ocasión dentro de los primeros 6 meses.
- El seguimiento clínico del paciente se realizó parcialmente a los 3 meses, a los 6 meses y al año posterior al tratamiento con laser.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes diabéticos que mostraran engrosamiento retiniano apreciado clínicamente dentro de 550 micras del centro de la mácula y exudados duros dentro de 500 micras del centro de la mácula, si están asociados con engrosamiento de la retina adyacente o zonas de engrosamiento retiniano de un diámetro papilar.
- Agudeza visual 20/200 o menor, oftalmoscópicamente con presencia de engrosamiento generalizado de la retina en el área foveal.
- Expedientes que contaran con resultado de estudio fluorangiográfico donde se confirmara filtración de microaneurismas o de anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) con establecimiento del edema macular difuso.
- Fluorangiografía con presencia de filtración masiva, “encharcamiento” del colorante.

Los criterios de exclusión fueron:

- Expedientes que no contaran con estudio fluorangiográfico.
- Expedientes donde no se reportara la agudeza visual previa y posterior a tratamiento con láser.
- Pacientes que se encontraran en etapas avanzadas de la retinopatía diabética con existencia de complicaciones secundarias a la misma.

## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se emplearon medidas descriptivas

## 9. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD:

No se realizó ningún estudio experimental

## 10. RESULTADOS

Se capturaron 100 expedientes con diagnóstico de retinopatía diabética con edema macular difuso de los cuales se seleccionaron 30 pacientes con expedientes completos, los cuales cumplían con todos los criterios de inclusión 17 pacientes tenían diagnóstico de Retinopatía diabética no proliferativa moderada, 10 retinopatía diabética no proliferativa severa y 3 retinopatía diabética proliferativa.(Tabla 1).

La edad promedio de los pacientes fue de 58 años, predominando el género masculino en 57% y el femenino en 43%.

La agudeza visual inicial en el rango de 20/20 o menos correspondió al 10% de los pacientes, de 20/25 a 20/40 fue de 33.3%, de 20/50 a 20/100 en un 40% y de 20/200 a 20/400 fue del 16.6% del total de pacientes. (Tabla 2).

A todos los pacientes se les realizó tratamiento con fotocoagulación en rejilla sin presentar complicaciones.

La agudeza Visual a los 3 meses (Tabla 3) posteriores de la aplicación del tratamiento con láser presento en el rango de 20/200 a 20/400 mejoría en 2 pacientes y en 3 pacientes no hubo cambios. En el rango de 20/50 a 20/100 7 no presentaron modificación de la agudeza visual, 3 mejoraron 1 línea de visión con respecto a su agudeza inicial y 2 pacientes tuvieron baja de visión pasando de 20/100 a 20/200. En el rango de 20/25 a 20/40 6 pacientes no mostraron modificación alguna en la agudeza visual inicial 2 pacientes disminuyeron a una agudeza visual de 20/50 y 2 mas disminuyeron a 20/70

En el rango de 20/20 2 casos no mostraron modificaciones y en 1 solo caso hubo disminución en 2 líneas.

La agudeza Visual a los 6 meses de aplicación del tratamiento dentro del rango de 20/200 a 20/400 en todos los casos, 5 pacientes presentaron mejoría variable, los pacientes del rango de 20/50 a 20/100 6 pacientes no mostraron mejoría ni empeoramiento de la agudeza visual, 4 presentaron mejoría de una línea con respecto a su agudeza visual inicial y los 2 pacientes que tuvieron baja de visión a los 3 meses se encontraron sin mejora. Los pacientes con agudeza visual de 20/25 a 20/40, en 8 pacientes hubo una preservación de la agudeza visual y 2 pacientes que habían mostrado disminución de la agudeza visual continuaron empeorando pasando de 20/70 a 20/80 y de 20/70 a 20/100.

Los pacientes del rango visual de 20/20 en 2 casos hubo preservación de la agudeza visual y el caso que había mostrado disminución en la visión recupero agudeza visual a 20/30.

Al año de seguimiento la agudeza visual en el rango de 20/200 a 20/400 se encontró estable sin empeoramiento en ninguno de los casos. En el rango de 20/50 a 20/100 solo 1 paciente presentó mejoría visual. En los pacientes con agudeza visual de 20/25 a 20/40 no se mostraron modificaciones en ninguno de los casos. Y en los casos en el que el rango de la agudeza visual es de 20/20 tampoco hubo modificación en el primer año posterior al tratamiento con laser.

## 11. TABLAS

Tabla 1. Frecuencia del estadio de la retinopatía diabética.

| Estadio de la retinopatía Diabética | Número de pacientes | Porcentaje de casos totales. |
|-------------------------------------|---------------------|------------------------------|
| SIN retinopatía                     | 0                   | 0                            |
| RDNP leve                           | 0                   | 0                            |
| RDNP Moderada                       | 17                  | 56.6 %                       |
| RDNP Severa                         | 10                  | 33.3%                        |
| RDP                                 | 3                   | 10%                          |

RDNP = Retinopatía diabética no proliferativa.

RDP = Retinopatía diabética proliferativa.

Tabla 2. Frecuencia de la agudeza visual

| Agudeza Visual | Número de pacientes | Porcentaje de casos. |
|----------------|---------------------|----------------------|
| 20/20          | 3                   | 10%                  |
| 20/25 -20/40   | 10                  | 33.3%                |
| 20/50-20/100   | 12                  | 40%                  |
| 20/200-20/400  | 5                   | 16.6%                |

Tabla 3. Cambios de la agudeza visual a los 3 meses.

| Agudeza visual inicial | Mejoría Visual. | Sin cambios | Disminución de la visión |
|------------------------|-----------------|-------------|--------------------------|
| 20/200-20/400          | 2               | 3           | 0                        |
| 20/50-20/100           | 3               | 7           | 2                        |
| 2025-20/40             | 0               | 6           | 4                        |
| 20/20 o mejor          | 0               | 2           | 1                        |

Tabla 4. Cambios de la agudeza visual a los 6 meses.

| Agudeza visual inicial | Mejoría Visual. | Sin cambios | Disminución de la visión |
|------------------------|-----------------|-------------|--------------------------|
| 20/200-20/400          | 5               | 0           | 0                        |
| 20/50-20/100           | 4               | 8           | 0                        |
| 2025-20/40             | 0               | 8           | 2                        |
| 20/20 o mejor          | 1               | 2           | 0                        |

Tabla 5. Cambios de la agudeza visual al año de seguimiento.

| Agudeza visual inicial | Mejoría Visual. | Sin cambios | Disminución de la visión |
|------------------------|-----------------|-------------|--------------------------|
| 20/200-20/400          | 0               | 5           | 0                        |
| 20/50-20/100           | 1               | 11          | 0                        |
| 2025-20/40             | 0               | 10          | 0                        |
| 20/20 o mejor          | 0               | 3           | 0                        |

## 12. DISCUSIÓN

El edema macular <sup>1</sup> constituye la causa más común de disminución de la visión central en pacientes con retinopatía diabética, en particular en la forma clínica no proliferativa.

Pudiendo estar presente en la retinopatía diabética no proliferativa y también en la forma proliferativa, ser focal o difusa y resultar clínicamente significativo o no.

En el edema macular difuso existe una alteración de la permeabilidad de la barrera hematoocular externa, por lo que el efecto beneficioso de la fotocoagulación podría ser explicado a través de tres posibles mecanismos.

El primero es que con la fotocoagulación son destruidas células del epitelio pigmentario cuya función ha sido alterada por la diabetes y son substituidas por otras más jóvenes y sanas que restablecerían la competencia de la barrera. El segundo mecanismo podría deberse a que la destrucción de los fotorreceptores elimina en la zona a los consumidores más activos de oxígeno. El oxígeno no consumido se difundiría en la retina reduciendo el flujo sanguíneo.

La tercera posibilidad consiste en que la fotocoagulación de células del epitelio pigmentario libere factores que estimulen la proliferación de las células endoteliales y del capilar retiniano [esta suposición está basada en el hallazgo experimental de que la fotocoagulación con láser de luz roja (Krypton) que sólo produce lesión en la retina externa y en el epitelio pigmentario origina proliferación de las células endoteliales en los capilares retinianos situados sobre las lesiones).

Debe considerarse que la fotocoagulación en rejilla podría provocar el desprendimiento de la hialoides posterior en el área macular. Y este desprendimiento podría ser beneficioso a su vez por dos mecanismos. a) Porque alivie tracciones tan sutiles que no pueden ser detectadas clínicamente, o b) porque rompa un compartimiento estanco y favorezca la difusión hacia el vítreo de fluido, proteínas y citoquinas acumuladas hasta entonces en la retina.

El posible efecto beneficioso de la descompresión de un espacio estanco que permitiese la salida de la retina de factores y de citoquinas relacionadas con el edema macular diabético podría plantearse del modo siguiente:

La hiperglucemia continuada estimula en la célula endotelial del capilar retiniano la síntesis de matriz extracelular. Por este mecanismo se sintetiza en cantidades anormales colágeno IV que es el componente fundamental de las membranas basales. Así se produce el engrosamiento de la membrana basal que es el fenómeno esencial de la microangiopatía diabética. Al mismo tiempo se produce también un aumento de la síntesis de fibronectina in situ. La fibronectina es una glicoproteína que se encuentra normalmente en la membrana basal. Favorece la adhesión celular, lo que hace que se adhieran leucocitos y plaquetas a la pared del capilar.

Como consecuencia de ambos procesos disminuye la luz del capilar y se favorece la producción de fenómenos de microtrombogénesis. La consiguiente disminución del flujo y la hipoxia tisular así producida origina a su vez dos fenómenos:

a) La degeneración de los astrocitos que rodean a los capilares con lo que éstos aumentan su permeabilidad.

b) La producción de VEGF (vascular endothelial growth factor, también conocido como VPF, vascular permeability factor).

La producción de VEGF es regulada por los niveles de O<sub>2</sub> de tal modo que cuando la concentración de O<sub>2</sub> baja los astrocitos (y probablemente algunas neuronas) aumenta su producción. El VEGF es un factor mitógeno para la célula endotelial y también es un factor que aumenta la permeabilidad. El aumento de su expresión en la retinopatía diabética está bien documentado. Como mitógeno puede relacionarse con la producción de microaneurismas y como factor influyente en la permeabilidad con el edema macular difuso.

La hialoides posterior adherida a la mácula podría dificultar la difusión de VEGF desde la retina hacia el vítreo, facilitando así la disminución de su concentración en la retina lo que podría explicar la mejoría del edema macular después de practicar una vitrectomía con exéresis de la hialoides posterior.

El tratamiento del edema macular diabético con láser focal o en rejilla debe preceder a la panfotocoagulación, si el caso lo requiere, ya que esta última, al desviar un mayor flujo sanguíneo hacia la mácula, puede agravar un edema preexistente.

En México se recomienda la aplicación de la panfotocoagulación <sup>8</sup> en pacientes diabéticos con retinopatía proliferativa inicial y alto riesgo.

La fotocoagulación se aplica hasta que la actividad vasoproliferativa se inactive. El principal objetivo de este tratamiento con láser es preservar la visión actual del paciente.

A pesar de los desarrollos en la terapia farmacológica, la fotocoagulación tiene mayor potencial a largo plazo por lo que el láser aún se mantiene como el gold estándar para el tratamiento del edema macular diabético

Hace 20 años, el ETDRS estableció que la fotocoagulación láser argón reduce el riesgo de pérdida visual en pacientes con edema macular diabético clínicamente significativo. Desde ese entonces, ha habido pocos cambios en el tratamiento láser y pocas adiciones a la literatura sobre este tema. <sup>12,19</sup>

Mientras que las terapias láser con argón verde o láser diodo han sido consideradas el estándar de cuidado, muchos investigadores han estado buscando un mejor tratamiento más confiable y que tal vez pueda ofrecer mejoría visual, más que solo estabilización.

Existen investigaciones sobre la dosificación y métodos de liberación del acetato de triamcinolona para el tratamiento del edema macular diabético (EMD), especialmente el edema difuso.

Se ha desarrollado un sistema de liberación sostenida el cual se basa en microesferas biodegradables que mantienen niveles terapéuticos de triamcinolona en el ojo hasta por 12 meses.

La triamcinolona es eficaz en tratar el EMD difuso. A corto plazo, generando cambios anatómicos favorables que se ven con la tomografía de coherencia óptica (OCT). <sup>19,20</sup>

Sin embargo su efecto no dura lo suficiente. Una inyección intravítrea única dura aproximadamente 4 meses. Y no se sabe en que tiempo es seguro repetir este procedimiento. Cada inyección intravítrea con lleva riesgo de infección y picos de la presión intraocular (PIO).

Con múltiples inyecciones de liberación lenta, o una inyección única que pueda durar por 3 o 4 años, podríamos eventualmente ver resultados funcionales y anatómicos mejores y sostenidos, pero entre más tiempo mantengamos los esteroides en el ojo, mayor será el riesgo que el paciente desarrolle glaucoma.

La aplicación de láser con técnica de rejilla, especialmente cuando ésta puede ser combinada con mejoría de los niveles de glicemia, ha sido efectiva por 12 a 18 meses. Los pacientes mantienen visión y el edema no se vuelve a presentar.

El edema difuso representa mayor reto. Si la lesión no responde al láser, entonces se considera la inyección de triamcinolona intravítrea, sola o en combinación con tratamiento adicional de láser, usando preferiblemente esteroides más que inhibidores de factor de crecimiento endotelial vascular.

Sin embargo se ha demostrado que los efectos del tratamiento con láser son a largo plazo comparado aún con las mejores terapias farmacológicas disponibles hasta ahora, siendo probable el manejo con ambos procedimientos para encontrar mejores resultados en la preservación de la agudeza visual y el control de esta patología.

### 13. CONCLUSIONES

- 1) El diagnóstico del edema macular diabético es fundamentalmente clínico,. La fluorangiografía estaría indicada únicamente ante edema macular clínicamente significativo (EMCS) ya diagnosticados, para valorar el tratamiento y los resultados del mismo y ante una disminución de la agudeza visual (AV) sin causa aparente.
- 2) El predominio del género masculino en 57% y el femenino en 43% no tiene relación significativa con la evolución o indicación en el tratamiento de esta patología.
- 3) El principal estadio en el que se presentó el edema macular difuso correspondió a la retinopatía diabética no proliferativa moderada en un 56.6% seguida de la severa con un 33.3%.
- 4) La disminución de la agudeza visual fue más evidente a los 3 meses posteriores al tratamiento con láser.
- 5) La mejoría máxima de la agudeza visual se encontró en la revisión a los seis meses posteriores del tratamiento con láser.
- 6) La fotocoagulación con técnica de rejilla con láser es el tratamiento de elección en el EMCS difuso, puesto que preserva la agudeza visual del paciente y estabiliza la evolución clínica de la retinopatía diabética.
- 7) La detección oportuna del edema macular difuso y su tratamiento se encuentra íntimamente en relación al pronóstico visual final, de ahí la importancia que adquiere la aplicación del tratamiento en cuanto éste es detectado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fouces Gutiérrez Y, Galindo Reymond K, Navarro Scout M, Díaz Valdivia H. Nuestra experiencia en el tratamiento de la retinopatía diabética con fotocoagulación en la Misión Milagro, en Jagüey Grande MEDISAN 2007;11(2).
2. Dennis S.C. Lam, Carmen K.M. Chan, Shaheeda Mohamed. Intravitreal Triamcinolone plus Sequential Grid Laser versus Triamcinolone or Laser Alone for Treating Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. February 2007;114:2162–2167.
3. Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research. Comparison of the modified early treatment diabetic retinopathy study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. Apr. 2007; 125: 469-480.
4. J.J. Kanski. *Oftalmología clínica*. Ed. Elsevier. España, 2006, 455-468.
5. Rohit Varma, Mina Torres, Fernando Peña. Prevalence of Diabetic Retinopathy in Adult Latinos. *Ophthalmology* July 2004;111:1298–1306 .
6. Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* *Diabetes care*. January 2004; 1: 1183-1197.
7. Emily Y. Chew, Frederick L. Ferris, Karl G. Csaky. The Long-term Effects of Laser photocoagulation Treatment in Patients with Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* September 2003;110:1683–1689.
8. Muhl-Garza, Jiménez-Mathus G, Méndez-Martínez N. Prevalencia de edema macular clínicamente significativo en una población de diabéticos *ArchMedFam* 2002; 4(3): 92-94.
9. Asociación mexicana de retina. *Retina y Vítreo*. 3 edición; JGH Editores. México, 2002, 488-491.
10. Bassin P. Audren F. Haouchine B. et al. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema. *Ophthalmology* 2004; 111: 218-225.
11. P. Romero, M. Almena, M. Baget, I. Méndez, M. Salvat Actualización en la epidemiología del Edema Macular diabético *Annals d’Oftalmologia* 2005; 13(2):92-102

12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic macular retinopathy. ETDRS report number. *Ophthalmology* 1991;98:766-85.
13. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kambic A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT, representing the Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110: 1677-82.
14. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy- Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye* 2004; 18:963-83.
15. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992; 15:1875-91.
16. Cabrera López F, Cabrera Marrero, Baeta Bayón L, Jerez Olivera E, Actualización en el diagnóstico y tratamiento del edema macular diabético ARCH. SOC. CANAR. OFTAL. 2005 -; 16: 69-82
17. Virgilio Lima-Gómez Distribución topográfica del edema macular diabético por tomografía de coherencia óptica *Rev Mex Oftalmol*; 2007; 81(6):321-325
18. Mathews MK, Merges C, McLeod DS, et al. Vascular endothelial growth factor and vascular permeability changes in human diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:2729-2741.
19. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14:223-232.
20. Dodds E, Cazón P. Edema Macular Cistoideo. Consejo Argentino de Oftalmología. 2002; 15(1):21-8.