

11234

CORRELACIÓN MORFOLOGICA Y FUNCIONAL EN EDEMA MACULAR DIABETICO FOCAL

Autor de Tesis

Dra. Erika Leticia Fernández Muñoz

Asesor de Tesis

Dr. Hugo Quiroz Mercado



SUBDIVISIÓN DE ESTUDIOS
DIVISIÓN DE ESTUDIOS
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

SERVICIO DE RETINA

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN

MÉXICO

FERNANDEZ MUÑOZ ERIKA



ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO, I.A.P.
HOSPITAL DE LAS SANCHES BULNES

JEFATURA DE ENSEÑANZA

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

I. INTRODUCCION	2
II. OBJETIVO	5
III. HIPOTESIS	6
IV. METODO	7
V. RESULTADOS	12
VI. DISCUSION	18
VII. CONCLUSIONES	22
VIII. BIBLIOGRAFIA	23

I. INTRODUCCION

En el edema macular existe acumulación de líquido en las capas plexiforme externa y nuclear interna, produciéndose engrosamiento de la retina (1). En pacientes con diabetes mellitus, el edema macular es la principal causa de pérdida de visión (2). La agudeza visual disminuye cuando aumenta el grosor de la retina en la mácula (3,4). Las alteraciones en la barrera hematorretiniana secundario a diabetes, se traducen en una excesiva permeabilidad capilar que produce fuga de líquido y constituyentes del plasma, como lipoproteínas hacia la retina y aumentan el grosor de la misma (5). Cuando el grosor involucra o se aproxima al centro de la fóvea, hay mayor riesgo de pérdida visual (6,7).

La Tomografía Óptica de Coherencia (TOC) proporciona imágenes en forma de corte transversal de la retina, la cual puede asemejarse a una sección histológica observada con microscopía de luz (8). Una de las utilidades que tiene la TOC es determinar el grosor de la retina en el área macular en pacientes con edema macular diabético (8,9,10). En los diabéticos con edema macular, la determinación simple del grosor foveal central usando TOC se correlaciona con la agudeza visual y provee un método para monitorizar el grosor macular antes y después del tratamiento con láser (3,11). Se ha demostrado mayor sensibilidad de la TOC que el examen clínico con lámpara de hendidura en la determinación del grosor macular central y el grosor foveal promedio dentro de las 500 μm del área central macular (12).

Algunos autores reportan anomalías en las respuestas electroretinográficas de los conos del área foveal en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa, en especial en ojos con edema macular (13,14). De acuerdo a Yamamoto (11), la agudeza

visual se correlaciona significativamente con los cambios morfológicos y funcionales revelados por la TOC y el electrorretinograma multifocal (ERGm). La agudeza visual mejor corregida y la densidad de respuesta eléctrica del área macular se encuentran significativamente reducidas en ojos con edema macular diabético, especialmente en ojos con edema cistoideo. Se evidencia una relación inversa de la agudeza visual mejor corregida y la densidad de respuesta macular del ERG multifocal con el grosor foveal y una relación directa entre los tiempos implícitos y el grosor foveal.

II. OBJETIVO

Investigar el grado de correlación entre el grosor macular determinado por TOC y la respuesta eléctrica determinada por ERGm así como la relación de cada una de ellas con la capacidad visual en pacientes con edema macular diabético focal clínicamente significativo no tratado y retinopatía diabética no proliferativa de cualquier grado.

III. HIPOTESIS

Un aumento del grosor macular cuantificado por TOC ocasiona disminución en la amplitud de las ondas a y b, así como un retardo en los tiempos implícitos obtenidos por ERGm.

La capacidad visual presentará una relación inversa con el grosor macular y una relación directamente proporcional con la amplitud de las ondas a y b del ERGm.

IV. METODO

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y transversal donde se evaluaron 26 ojos de 13 pacientes (9 de sexo femenino y 4 de sexo masculino) con edad promedio de 60.5 ± 9.8 (DE) años (rango de 40-71 años) con diagnóstico de retinopatía diabética no proliferativa asociado con edema macular diabético focal clínicamente significativo (EMCS-f) no tratado previamente, que acudieron entre julio y octubre del 2002 al Servicio de Retina del Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes", Asociación para Evitar la Ceguera en México. Todos los pacientes eran diabéticos tipo II no insulino dependientes. Todos los ojos tenían EMCS de acuerdo a los criterios definidos por el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (7). A los pacientes se les realizó una evaluación oftalmológica completa que incluyó agudeza visual mejor corregida determinada en unidades logMAR (capacidad visual), examen biomicroscópico, presión intraocular y examen fundoscópico indirecto y con lente de contacto (Goldman). En todos, la TOC y el ERGm fueron realizados a través de la pupila dilatada. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron opacidad de medios que no permitiera la realización de los estudios paraclínicos, con padecimientos oculares diferentes a la retinopatía diabética que afectaran el área macular y el nervio óptico y cirugías previas intraoculares. Se siguieron los lineamientos de la declaración de Helsinki.

Tomografía Óptica de Coherencia (TOC)

Para determinar el grosor macular se utilizó la Tomografía Óptica de Coherencia (TOC). La operación de la TOC se basa en el principio de interferometría de baja coherencia (3). En esta técnica, la distancia y el tamaño de diferentes estructuras en el

ojo son determinados midiendo el tiempo que tarda la luz en regresar a la fuente a partir de estructuras ubicadas a diferentes distancias axiales. El equipo de la TOC es ensamblado conjuntamente con una lámpara de hendidura estándar y permite obtener las imágenes sin contacto directo con la superficie ocular. Una fibra óptica integrada a la fuente de luz proyecta un rayo de longitud de onda de 810 nm, continua, de coherencia parcial (permite una resolución teórica de menos de 10 μm) y de 200 microwatts de poder. La luz se enfoca sobre la retina a través de una lente condensante de +78D. El haz óptico procedente de la fuente de luz es dirigida sobre un espejo de reflectividad parcial (divisor del haz óptico). El espejo divide la luz en dos haces. Un haz es dirigido al ojo del paciente y es reflejado desde las estructuras intraoculares ubicadas a diferentes distancias. Este haz reflejado consiste de múltiples "ecos" y provee información acerca de la distancia y grosor de las estructuras intraoculares. El segundo haz es reflejado a partir de un espejo de referencia con una localización espacial conocida. Este haz viaja de regreso al divisor del haz óptico, donde se combina con el haz óptico reflejado desde el ojo del paciente. Si los dos haces de luz coinciden, ellos producen un fenómeno conocido como interferencia, la cual es medida por un fotodetector. La posición del espejo de referencia puede ser ajustada de tal manera que el tiempo de retraso del haz de luz de referencia pueda coincidir con el tiempo de retraso de la luz reflejada desde las estructuras intraoculares. De esta manera, el interferómetro puede medir con precisión el "tiempo de eco" de las estructuras intraoculares. Determinando estos tiempos, puede producirse una imagen axial similar al ultrasonido modo A. Al combinar las proyecciones de diferentes puntos, se obtiene una imagen tomográfica en forma de corte transversal de los tejidos.

Las imágenes de la TOC son presentadas de acuerdo a una escala de colores de referencia (falsos colores), donde los colores brillantes (rojo o blanco) corresponden a tejidos de alta reflectividad, mientras que colores oscuros (azul o negro) corresponden a áreas de mínima o sin reflectividad óptica.

La determinación del grosor retiniano del área macular se evaluó de acuerdo al siguiente protocolo (3):

En cada ojo, se obtuvieron seis cortes tomográficos consecutivos con patrón radial, centrado sobre la fóvea a distancias angulares similares entre ellas. Cada uno de los cortes (rastreo tipo B) se orientó a lo largo de una línea que intersecta el centro foveal y contiene 100 perfiles axiales igualmente espaciados (rastreo tipo A) de reflectividad óptica. De esta manera, la determinación del grosor retiniano se obtuvo en un total de 600 puntos a lo largo de estas seis líneas, de las cuales, seis de estas determinaciones se localizaron en forma idéntica en el centro de la fóvea. Un algoritmo computarizado se utilizó para delimitar los márgenes interno y externo de la retina en cada corte y el grosor retiniano se determinó automáticamente asumiendo un índice de refracción constante de 1,36. Para registrar el grosor retiniano, la mácula se dividió en nueve segmentos tipo-ETDRS, incluyendo un área de disco central de 1 mm de diámetro y un anillo interno y otro externo con diámetros de 2.22 mm y 3.45 mm respectivamente. Se reportó un grosor retiniano promedio para cada una de las nueve regiones. La media \pm desviación estándar (DE) del grosor de la fóvea central fue registrada en cada uno de los seis cortes del rastreo tipo A al nivel de la intersección de todos los cortes en la mácula central. Cada TOC se centró en el punto de fijación del paciente, la cual se asumió que corresponde al centro de la fóvea. La localización de la fóvea fue estimada

en cada estudio usando un algoritmo computarizado que investiga un mínimo local en la reflectividad intrarretiniana total, la cual usualmente coincide con la ausencia relativa de las capas plexiformes en la región foveal.

Se determinó el grosor macular promedio a partir de los valores obtenidos en cada una de las nueve regiones antes descritas.

Electrorretinograma Multifocal (ERMm)

La función eléctrica del área macular fue determinada con el electroretinograma multifocal. En este procedimiento se utilizó el sistema RETI-scan. Las pupilas fueron dilatadas al máximo. Después de anestesiar la córnea en forma tópica con proparacaína 0.5%, se aplicó un electrodo tipo lente de contacto Burian Allen en el ojo a evaluar y un electrodo "tierra" en el lóbulo del pabellón auricular izquierdo. El paciente se colocó a una distancia de 33 cm de monitor estimulador (ELSA 20"-VGA-monitor). Los estímulos se presentaron en un arreglo de 61 elementos hexagonales a través de un campo de 30° de ángulo. Cada hexágono se alternó entre negro y blanco en una secuencia binaria modificada a 75 Hz. Los hexágonos blancos tuvieron una luminancia de 185 a 200 cd/m² y las negras, una luminancia de 1-2 cd/m², produciendo un contraste local de 98-99%. En cada elemento evaluado se calculó la latencia de la primera onda negativa (tiempo implícito a) y la onda positiva subsecuente (tiempo implícito b) y las amplitudes de dichas ondas (amplitud a y b). El observador se le indicó que mantuviera la fijación a un pequeño punto gris en el centro del estímulo durante cada sesión, que tuvo una duración aproximada de 8 minutos. Para mejorar la estabilidad de fijación, las sesiones fueron divididas en segmentos de 30 segundos con periodos breves de descanso entre cada sesión. Las señales fueron amplificadas,

filtradas (10-100 Hz) y registradas con intervalo de muestreo de 0,83 mseg. Los resultados fueron distribuidos en 6 anillos concéntricos obteniendo en cada anillo, la amplitud de la onda b, amplitud de onda a y los tiempos implícitos de la onda b y a.

Debido a que el diámetro del mapa topográfico medido por TOC es 3,45 mm (campo de 15° aproximadamente), se analizaron y promediaron los valores obtenidos de los dos anillos centrales del ERGm (campo de 15° aproximadamente) para determinar el grado de correlación entre ambos estudios.

Se determinó el grado de correlación entre el grosor macular (grosor del centro foveal y grosor macular promedio) con la capacidad visual y la respuesta eléctrica (amplitud promedio y tiempos implícitos de las ondas a y b). Así mismo se determinó la relación entre la capacidad visual y los valores determinados por el ERGm.

Análisis Estadístico

Se obtuvo el promedio y la desviación estándar de cada uno de los valores numéricos. Todas las correlaciones se realizaron mediante un análisis de correlación de Pearson (R) y se obtuvieron los coeficientes de determinación (r^2). Se consideraron estadísticamente significativos los resultados con una $p \leq 0.05$.

V. RESULTADOS

Se estudiaron 26 ojos de 13 pacientes voluntarios seleccionados al azar. Todos presentaron edema macular diabético focal en la evaluación clínica. Estos paciente, mostraron al menos un área engrosada en el mapa macular determinado por TOC. La capacidad visual promedio fue -0.34 ± 0.28 (rango de 0 a -1). Todos mostraron fijación central.

Tomografía Óptica de Coherencia

El grosor promedio \pm desviación estándar de cada región es presentado en la tabla 1. Dichos resultados son comparados con ojos sin patología ocular. El grosor macular promedio fue $264.2 \pm 36.23 \mu\text{m}$ y el grosor central de la fóvea $219 \pm 69 \mu\text{m}$. Diecinueve ojos (73%) tuvieron grosor del centro foveal mayor de $173 \mu\text{m}$; 16 ojos (61%) tuvieron grosor del anillo central mayor de $192 \mu\text{m}$ y de estos el 100% tuvieron aumento del grosor del centro foveal; 10 ojos (38%) tuvieron grosor de los 2 anillos centrales mayor de $258 \mu\text{m}$ y 16 ojos (61%) tuvieron grosor de los 3 anillos mayor de $255 \mu\text{m}$. En los 26 ojos, el grosor central de la fóvea ($219 \pm 69 \mu\text{m}$) y la capacidad visual, tuvieron una correlación negativa estadísticamente significativa (coeficiente de correlación R: -0.48, r^2 : 0.21) (gráfico 1). Cuando se promedió el grosor foveal en ojos con la misma capacidad visual, la correlación negativa fue mayor (R: -0.64). No se estableció correlación estadísticamente significativa entre el grosor macular promedio ($264 \pm 36 \mu\text{m}$) y la capacidad visual (coeficiente de correlación R: -0.18, r^2 : 0.03).

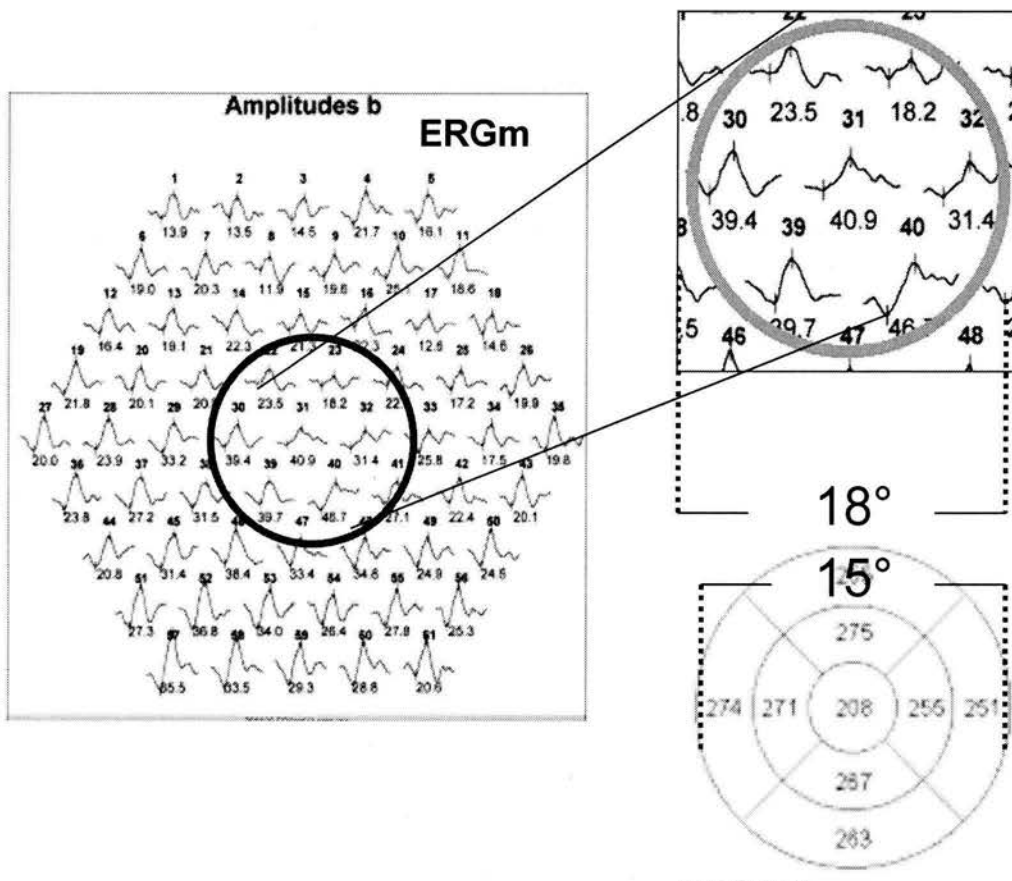
Electrorretinograma Multifocal

De los 61 elementos hexagonales distribuidos en 6 anillos concéntricos, consideramos para nuestro análisis los 2 anillos centrales (elementos 22, 23, 30, 31, 39

y 40) que corresponden a un campo de 18°. Los valores promedios de la amplitud de la onda a, onda b y tiempos implícitos de ambas ondas son reportadas en la tabla 2.

Aunque se estableció correlación positiva entre la amplitud de las ondas a y b y la capacidad visual, no se demostró que fuera estadísticamente significativa. Esto mismo sucedió cuando correlacionamos los tiempos implícitos de ambas ondas y la capacidad visual, aunque la misma fue negativa.

Para correlacionar los valores de la TOC y del ERGm, consideramos el grosor promedio macular determinados a partir de los valores de grosor retiniano en las nueve regiones del mapa macular (campo de 15°) y el valor promedio de las amplitudes y tiempos implícitos de las ondas a y b de los 2 anillos centrales (campo de 18°). Se pudo establecer correlación inversa entre las amplitudes de las ondas a y b y el grosor macular y correlación directa entre los tiempos implícitos de ambas ondas y el grosor macular, sin embargo, ninguna de estas correlaciones fue estadísticamente significativa.



**Mapa macular
(TOC)**

FIGURA 1 . Correlación entre el mapa topográfico de grosor macular (TOC) y de función eléctrica (ERGm).

TABLA 1. Grosor macular en ojos sanos y ojos con edema macular diabético focal

Región	Grosor retiniano (media \pm desviación estándar; μm)	
	Normal ³	Pacientes
Región central		
Anillo 9 (radio de 500 μm)	174 \pm 18	236 \pm 61
Centro foveal	152 \pm 21	219 \pm 69
Anillo interno		
Superior (anillo 1)	264 \pm 15	281 \pm 49
Inferior (anillo 5)	263 \pm 16	259 \pm 40
Nasal (anillo 3)	248 \pm 15	257 \pm 40
Temporal (anillo 7)	260 \pm 16	266 \pm 38
Anillo externo		
Superior (anillo 2)	238 \pm 14	291 \pm 44
Inferior (anillo 6)	225 \pm 15	270 \pm 26
Nasal (anillo 4)	229 \pm 15	269 \pm 47
Temporal (anillo 8)	255 \pm 16	273 \pm 29

TABLA 2. Valores de los 2 anillos centrales del ERGm y su correlación con la capacidad visual y el grosor macular promedio

	Promedio anillos 1 y 2 ± DE	Rango	Correlación con CV	Correlación con grosor macular promedio
Amplitud onda a (μV)	0.19 ± 0.10	0.05 – 0.45	R: 0.10	R: -0.37
Amplitud onda b (μV)	0.48 ± 0.19	0.18 – 0.91	R: 0.30	R: -0.13
TI onda a (mseg)	19.58 ± 2.85	15 – 28	R: -0.17	R: 0.33
TI onda b (m seg)	41.16 ± 3.90	33 - 47	R: -0.23	R: 0.24

TI: tiempo implícito

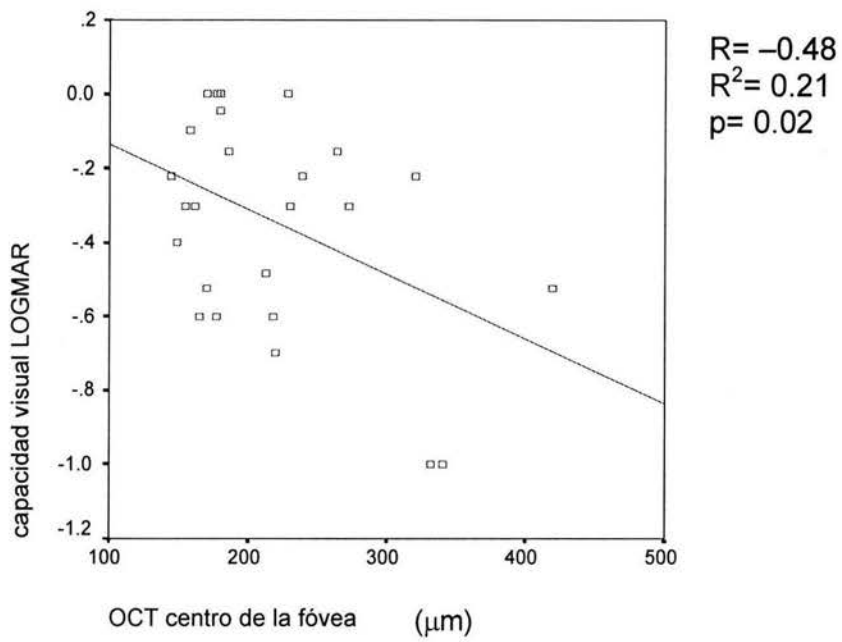


GRAFICO 1. Correlación entre la capacidad visual y el grosor central de la fóvea

VI. DISCUSION

El edema macular está comunmente asociado a la retinopatía diabética y representa la primera causa de pérdida de visión en estos pacientes (2).

Las técnicas de examen estereoscópicas como la biomicroscopia con lámpara de hendidura o la fotografía estereoscópica del fondo, han sido los mejores métodos para detectar edema macular. Sin embargo, estos procedimientos pueden ser relativamente insensibles para pequeños cambios en el grosor retiniano (15). La angiografía con fluoresceína es muy sensible en la determinación de fuga capilar, la cual causa edema macular. Las áreas de disfunción retiniana, sin embargo, suelen correlacionarse más con la determinación del grosor retiniano que con las áreas de fuga de fluoresceína (16). Inclusive, aumento del grosor retiniano y pérdida de la agudeza visual pueden ocurrir en ausencia de fuga de fluoresceína detectable. La TOC se ha establecido como un método alternativo para el diagnóstico y evaluación de enfermedades retinianas tales como foveas de la cabeza del nervio óptico (17), membranas epirretinianas (18), coriorretinopatía serosa central (19), degeneración macular relacionada con la edad (20), neovascularización coroidea (20), agujero macular (21) y edema macular diabético(3) entre otros. Una de las utilidades que tiene la TOC es determinar el grosor de la retina en el área macular en pacientes con edema macular diabético (8,9,10). Se ha determinado que la variación intrsesión e intersesión en la cuantificación del grosor macular con TOC es menor de 11 μm (22). Así mismo se ha demostrado mayor sensibilidad de la TOC que el examen clínico con lámpara de hendidura en la determinación del grosor macular central y el grosor foveal promedio dentro de las 500 μm del área central macular (12). En nuestro estudio, todos

los ojos mostraron al menos un área del mapa topográfico engrosado y en ninguno se demostró engrosamiento difuso de la mácula, lo cual se correlacionó en 100% con los hallazgos clínicos determinados con lente de contacto (Goldman).

La agudeza visual disminuye cuando aumenta el grosor de la retina a nivel macular (1,3,4). Cuando el grosor involucra o se aproxima al centro de la fóvea, hay mayor riesgo de pérdida visual (6,7). Todos los ojos incluidos en nuestro trabajo, presentaron edema macular clínicamente significativo, definido por el ETDRS (6,7) como engrosamiento de la retina dentro de las 500 μm del centro de la mácula, presencia de exudados duros dentro de las 500 μm del centro de la mácula si están asociadas con engrosamiento de la retina adyacente o una o más zonas de engrosamiento retiniano de un diámetro de disco o más ubicada dentro de un diámetro de disco del centro de la fóvea. Pudimos establecer en nuestro grupo de estudio, una correlación negativa estadísticamente significativa entre el grosor central retiniano de la fóvea y la capacidad visual, sin embargo, esta correlación fue baja (R: -0.48, r^2 : 0.21). De acuerdo a estos datos, el grosor central de la mácula influye en la capacidad visual en un 21%, lo que nos hace suponer que existen otros factores en el edema macular diabético que afectan la función visual (isquemia, presencia de exudados lipídicos o hemorragia, disfunción de los fotorreceptores, entre otros). Hee y colaboradores (3) encontraron una mayor correlación entre la capacidad visual y el grosor de la fóvea (R: -0.88 r^2 : 0.79). En su estudio, incluyeron ojos con retinopatía diabética tanto no proliferativa como proliferativa, así como pacientes sin edema macular clínicamente significativo. A diferencia de estos autores, nosotros incluimos solamente ojos con edema macular focal y con poco tiempo de evolución del mismo. Consideramos

además, que el análisis estadístico realizado por estos autores no es el más adecuado, ya que ellos promedian el grosor foveal en ojos con la misma capacidad visual para realizar la correlación. Consideramos que estadísticamente es más correcto si la prueba de correlación se realiza incluyendo los valores del grosor retiniano de cada uno de los ojos sin realizar promedios.

En pacientes diabéticos, los cambios clínicos tempranos están limitados al polo posterior y aun lesiones más avanzadas pueden estar confinadas en extensión (23). Las técnicas de ERG de campo completo se han estudiado para evaluar la función retiniana en pacientes con retinopatía diabética, reportando anomalías en varios de sus parámetros, las cuales incluyen reducción en las amplitudes de sus componentes y retardo de los tiempos implícitos aparentemente relacionados con la severidad de la retinopatía (24,25,26). Sin embargo, la técnica del ERG de campo completo es de poco valor para evaluar los efectos del EMCS en la función central de la retina. El desarrollo de las técnicas del ERGm ha permitido el estudio de áreas específicas del polo posterior. Esta técnica ha sido utilizada para estudiar pacientes con retinosis pigmentosa (27), degeneración macular (28), glaucoma (29) y diabetes (30,31). Los resultados del ERGm obtenidos de pacientes diabéticos con retinopatía no proliferativa y EMCS han mostrado reducción en las amplitudes de las ondas a y b y retardo en los tiempos implícitos así como disminución del potencial oscilatorio (32). Sin embargo, Weiner y colaboradores encontraron disminución de la amplitud promedio de las ondas en pacientes con RDNP sin EMCS (14). Palmowsky y col reportan aumento de los tiempos implícitos en áreas retinianas sin lesiones evidentes clínica y angiográficamente (30). En nuestro trabajo, encontramos una correlación directa entre

la capacidad visual y la amplitud de las ondas a y b, así como una correlación inversa con los tiempos implícitos, aunque no se demostró que fueran estadísticamente significativas. Al correlacionar los valores de la TOC y del ERGm, pudimos establecer una correlación inversa entre las amplitudes de las ondas a y b y el grosor macular y correlación directa entre los tiempos implícitos de ambas ondas y el grosor macular, sin embargo, ninguna de estas correlaciones fue estadísticamente significativa. Son pocos los reportes donde se correlacionan los hallazgos del grosor macular y las respuestas eléctricas del ERGm. Yamamoto y col (11), encuentran que la capacidad visual y la densidad de la respuesta eléctrica macular del ERGm estaban inversamente correlacionados así como los tiempos implícitos estaban directamente correlacionados con el grosor foveal. Ellos incluyeron pacientes con retinopatía diabética y edema macular difuso y quístico. Ninguno de ellos presentó edema macular focal. En cambio, todos los pacientes evaluados por nosotros, presentaron retinopatía diabética no proliferativa y EMCS focal, este último de menos de 1 años de evolución (entre 3 y 8 meses).

VII. CONCLUSION

El grosor central de la fovea se correlaciona de forma inversamente proporcional con la capacidad visual en los pacientes con edema macular diabético focal con retinopatía no proliferativa. En el presente trabajo no se logra establecer correlación alguna entre el grosor macular obtenido por TOC y actividad eléctrica de la mácula obtenida por ERGm.

VIII. REFERENCIAS

1. Charlotte W, Lardenoye A, Probst K, DeLint PJ, Rothova A. Photoreceptor Function in Eyes with Macular Edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2000;41: 4048-4053.
2. Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:1301-1317.
3. Hee MR, CA Puliafito, JS Duker, E Reichel, JG Coker, JR Wilkins, JS Schuman, EA Swanson and JG Fujimoto. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998;105: 360-370.
4. Nussenblatt RB, Kaufman SC, Palestine AG, Davis MD, Ferris FL. Macular thickening and visual acuity. *Ophthalmology* 1987;94:1134-1139.
5. Ryan S. *Retina*. Vol. 2 3ª edición 2001 p 1299
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema, ETDRS report no 4. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:265-272.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema, ETDRS report no 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806.
8. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1181.
9. Yang CS, Cheng CY, Lee FL, Hsu WM, Liu JH. Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol Scand* 2001 Jun;79(3):266-70.

10. Massin P, Vicaud E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2001 Aug;119(8):1135-42.
11. Yamamoto S, Yamamoto T, Hayashi M, Takeuchi S. Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001 Feb;239(2):96-101.
12. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1019-29.
13. Sternberg P, Fitzke F, Finkelstein D. Cyclic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1982;94:664-669.
14. Weiner A, Christopoulos VA, Gussler CH, et al. Foveal cone function in nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:1443-1449.
15. Shahidi M, Ogura Y, Blair NP, Rusin MM, Zeimer R. Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*.1991;109:1115-1119.
16. Talwar D, Sharma N, Pai A, Azad RV, Kohli A, Viridi PS. Contrast sensitivity following focal laser photocoagulation in clinically significant macular oedema due to diabetic retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001 Feb;29(1):17-21.
17. Rutledge BK, Puliafito CA, Duker JS, Hee MR, Cox MS. Optical coherence tomography of macular lesions associated with optic nerve head pits. *Ophthalmology*. 1996;103:1047-1053.

18. Wilkins JR, Puliafito CA, Hee MR, et al. Characterization of Epiretinal membranes using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996;103:2142-2151.
19. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Optical Coherence tomography of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1995; 120:65-74.
20. Hee MR, Baumal CR, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1996;103:1260-1270.
21. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology* 1995;102:748-56.
22. Koozekanani D, Roberts C, Katz S, Herderick E. Intersession repeatability of Macular Thickness Measurements with the Humphrey 2000 OCT. *IOVS*. 2000;41:1486-1491.
23. Shirao Y, Kawasaki K. Electrical responses from diabetic retina. *Prog Retinal Eye Res* 1998;17:59-76.
24. Bresnick GH, Korth K, Groo A, Palta M. Electroretinographic oscillatory potentials predict progression diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1307-1311.
25. Gjotterberg M. The electroretinogram in diabetic retinopathy: a clinical study and a critical survey. *Acta Ophthalmol* 1974;52:521-533.
26. Holopigian K, Greenstein VC, Seiple W, Hood DC, Carr RE. Evidence for photoreceptor changes in patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2355-2365.
27. Seeliger MW, Kretschmann UH, Rütger KW, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E. Multifocal electroretinography in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1998;125:214-226.

28. Bearce MA, Sutter EE. Imaging localized retinal dysfunction with the multifocal electroretinogram. *J Opt Soc Am A* 1996;13:634-640.
29. Bearce MA, Sutter EE, Sim D, Stamper R. Glaucomatous dysfunction revealed in higher order components of the electroretinogram. *Vision Science and Its Application. Technical Digest Series. Vol.1, Washington, DC: Optical Society of America* 1996:104-107.
30. Palmowski AM, Sutter EE, Fung W. Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2586-2596.
31. Fortune B, Schneck M, Adams A. Multifocal Electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Visual Science.* 1999;40:2638-2651.
32. Greenstein VC, Holopigian K, Hood DC, Seiple W, Carr RE. The nature and extent of retinal dysfunction associated with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3643-3654.