

Efecto de la fotocoagulación focal sobre el grosor del punto central en edema macular diabético

Virgilio Lima-Gómez,* Dulce Milagros Razo-Blanco-Hernández,* Juan Asbun-Bojalil**

Resumen

Introducción: El tratamiento estándar del edema macular clínicamente significativo (EMCS) es la fotocoagulación, que reduce el engrosamiento macular si bien se ha informado que no modifica tempranamente el área de mejor función visual. **Objetivo:** comparar el efecto de la fotocoagulación focal sobre el grosor del punto central (GPC) y el volumen macular tres semanas después del tratamiento en diabéticos mexicanos con EMCS, con y sin afección del punto central.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico y abierto. Se evaluaron diabéticos tipo 2 con EMCS que requerían fotocoagulación focal. Mediante t pareada se compararon los promedios de GPC y volumen macular antes y tres semanas después del tratamiento en la muestra y en ojos con afección basal del punto central (grupo 1) y sin ella (grupo 2); se identificaron los cambios absolutos y porcentuales de ambas variables.

Resultados: se estudiaron 59 ojos de pacientes con edad promedio de 59.6 años; el promedio del GPC aumentó de 193 a 197 μm ($p = 0.3$), significativamente en el grupo 2 (168.8 a 178.5 μm , $p < 0.001$). El promedio de volumen cambió de 7.8 a 7.6 mm^3 ($p < 0.001$). En la muestra el promedio de GPC aumentó 3.9 μm (3%) y el del volumen macular disminuyó 0.26 mm^3 (3.1%); la correlación entre estos cambios fue de 0.089.

Conclusiones: Aunque el volumen macular disminuyó significativamente después de la fotocoagulación, el GPC no lo hizo y aumentó significativamente en ojos sin afección basal del punto central, lo cual no se identifica en el efecto de la muestra. El manejo de estos cambios podría mejorar los resultados tempranos del tratamiento.

Palabras clave: Edema macular, fotocoagulación, grosor del punto central, tomografía de coherencia óptica, retinopatía diabética.

Abstract

Background: Photocoagulation is the standard treatment for clinically significant macular edema (CSME). This procedure is effective in reducing macular thickening, but it has been reported that initially it does not improve the thickness at the area of best visual function (center point of the fovea). We undertook this study to compare the effect of focal photocoagulation on center point thickness (CPT) and macular volume 3 weeks after treatment in Mexican diabetic patients with CSME, with and without center point involvement.

Methods: We carried out an observational, retrospective, longitudinal, analytical, open study. Type 2 diabetic patients undergoing focal photocoagulation for CSME at a general hospital in Mexico City were evaluated. Mean CPT and macular volume were compared before and 3 weeks after photocoagulation (paired t test) in the sample and in eyes with (group 1) and without (group 2) baseline center point involvement. Absolute and percent CPT and macular volume changes were identified.

Results: Fifty nine eyes (mean age 59.6 years) were studied. CPT mean increased from 193 to 197 μm ($p = 0.3$), statistically in group 2 (168.8 to 178.5 μm , $p < 0.001$). Macular volume mean changed from 7.8 to 7.6 mm^3 ($p < 0.001$). CPT increased 3.9 μm (3%) in the sample, whereas macular volume decreased 0.26 mm^3 (3.1%). Correlation between changes was 0.089.

Conclusions: Although macular volume decreased statistically 3 weeks after photocoagulation, CPT did not and increased statistically in eyes without baseline center point involvement, which was unnoticed in the sample effect. These changes should not be overlooked because dealing with them could improve the early results of treatment.

Key words: Macular edema, photocoagulation, center point thickness, optical coherence tomography, diabetic retinopathy.

* División de Investigación, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, México, D. F.

** Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, México, D. F.

Correspondencia:

Dulce Milagros Razo-Blanco-Hernández.
División de Investigación, Hospital Juárez de México,
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160,
Col. Magdalena de las Salinas,
Del. Gustavo A. Madero,
07760 México, D. F.
Tel. y fax: (55) 5747 7634.
E-mail: dulcerazo@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 17-11-2010

Aceptado para publicación: 24-01-2011

Introducción

El edema macular clínicamente significativo (EMCS) es una causa frecuente de pérdida visual en pacientes con retinopatía diabética,¹ que puede aparecer en cualquier etapa de la enfermedad.² En los Estados Unidos afecta hasta 6.2% de la población latina de ascendencia predominantemente mexicana;³ en la serie mexicana más extensa su prevalencia fue de 5.8% en pacientes diabéticos.⁴

La barrera hematorretiniana se daña en el EMCS, lo que permite la fuga de líquido intravascular y aumenta el grosor retiniano; en la angiografía con fluoresceína pueden encontrarse dos tipos principales de filtración: focal o difusa.⁵

El tratamiento estándar del edema macular con filtración focal es la fotocoagulación focal, con la cual se cierran los sitios de fuga vascular alrededor de la fóvea y el engrosamiento retiniano disminuye. El objetivo de la fotocoagulación focal para la mayoría de los ojos es estabilizar la función visual; los ojos con buena visión deben tratarse antes de que ésta se afecte, ya que después del tratamiento es infrecuente la mejoría funcional sustancial.⁶

La fotocoagulación focal es eficaz para prevenir la pérdida visual secundaria a EMCS si bien puede tener eventos adversos, como incremento del grosor foveal y pérdida visual transitoria.⁷ Este deterioro se debe al edema inducido por la inflamación que genera el procedimiento.⁸

Hasta en 60% de los ojos tratados con fotocoagulación panretiniana (tratamiento de la retinopatía proliferativa, que se aplica por fuera de la fóvea) aumenta el grosor foveal.^{9,10} Aunque no se aplica en el centro foveal, la inflamación que induce la fotocoagulación puede aumentar el grosor de la retina no tratada hasta por 12 meses.¹¹

Una herramienta útil para el seguimiento del EMCS es la tomografía de coherencia óptica, que obtiene mediciones cuantitativas y reproducibles del grosor retiniano, con una resolución de 10 µm.¹² El mapa rápido macular de 6 mm del equipo de tomografía de coherencia óptica mide el grosor del punto central (GPC),¹³ definido como la intersección de seis rastreos lineales que pasan por el centro de la fóvea.¹⁴ También determina el volumen macular, que representa el grosor de 6 mm retinianos concéntricos al punto central.

La fotocoagulación focal reduce significativamente el volumen macular dos semanas después de su aplicación pero no el GPC, que prácticamente no se modifica en ese periodo.¹⁵ Esta falta de cambio podría indicar un efecto diferente del tratamiento sobre el GPC, más que mostrar que no lo afecta.

En el Estudio del Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), la pérdida visual moderada fue más frecuente en los ojos con EMCS tratados con fotocoagulación que en los no tratados, durante las primeras seis semanas de seguimien-

to.¹⁶ Aunque se atribuyó a inflamación inducida por el láser, hasta donde conocemos, el efecto anatómico no se ha medido durante el periodo en que la proporción de pérdida visual moderada es más alta.

Aunque el volumen macular es un buen indicador del grosor de toda la mácula, el GPC medido a la mitad del periodo referido podría emplearse como un indicador clínico de la inflamación foveal inducida por láser.

Se desarrolló un estudio para caracterizar el efecto de la fotocoagulación focal sobre el GPC en pacientes diabéticos mexicanos tres semanas después del tratamiento, y para comparar la modificación del GPC con la del volumen macular.

Material y métodos

Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, comparativo y abierto. La población accesible fueron los pacientes diabéticos con EMCS tratados con fotocoagulación focal entre el 2 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2007, en un hospital general de la Ciudad de México. El estudio fue realizado del 3 de marzo de 2008 al 31 de marzo de 2009, se adhirió a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y fue autorizado por las comisiones de investigación y ética en investigación del hospital donde se realizó.

Se incluyeron ojos de pacientes diabéticos tipo 2 con edad entre 40 y 80 años, de cualquier sexo, con cualquier etapa de retinopatía diabética, con filtración angiográfica de tipo focal, tratados con fotocoagulación focal, que tuvieran un mapa rápido macular de 6 mm de adecuada calidad obtenido el día del tratamiento y tres semanas después.

Se excluyeron los pacientes con engrosamiento del vítreo posterior o cualquier otra enfermedad vitreoretiniana.

Un especialista en retina aplicó todos los tratamientos de fotocoagulación focal, de acuerdo con los lineamientos del ETDRS, con un equipo de láser de diodo Visulas 500® (Carl Zeiss Meditec, CA, USA).

Todos los mapas rápidos maculares fueron obtenidos por un mismo investigador entre las 9:00 y las 11:00 horas, con equipo Stratus® (Carl Zeiss Meditec, CA, USA) de tomografía de coherencia óptica, de acuerdo con un procedimiento estandarizado: inclusión del estado refractivo y diámetro ocular anteroposterior, estrategia de medición para ojos de color oscuro, y optimización del eje z y de la polarización.

Los mapas se obtuvieron bajo midriasis farmacológica de al menos 6 mm (tropicamida a 0.8% y fenilefrina a 5%) y el estudio se tomó con flash. A las tres semanas, para los mapas se utilizaron los mismos parámetros, con una estrategia de repetición.

Para verificar el centrado del mapa se comparó el grosor promedio del subcampo central con el del GPC; se aseguró

que el valor del último fuera menor al del primero, y que la zona más delgada se localizara dentro del círculo central. También se verificó que los mapas no tuvieran errores de medición, definidos operativamente como cualquier desviación de la línea de la tomografía de coherencia óptica respecto a los límites reales de la retina.¹⁷

Las variables principales fueron el GPC en μm y el volumen macular en mm^3 , medidos automáticamente mediante el mapa rápido macular de 6 mm de la tomografía de coherencia óptica.

La muestra se dividió en dos grupos: ojos con edema que afectaba el punto central antes de la fotocoagulación (grupo 1) y ojos con edema que no afectaba el punto central (grupo 2). Se definió como afección del punto central un $\text{GPC} > 208 \mu\text{m}$, equivalente al promedio ($157 \mu\text{m}$) más tres desviaciones estándar ($17 \mu\text{m}$), encontrado en la población de referencia.¹⁸

Se identificaron el promedio y la desviación estándar del GPC antes de la fotocoagulación y tres semanas después de ella; se calculó la diferencia absoluta de grosor retiniano mediante un procedimiento estandarizado (grosor inicial – grosor final);¹⁹ la reducción de grosor macular se registró como valor positivo, y el aumento como negativo. Se identificó el cambio porcentual del GPC de la siguiente forma:¹³

$$[(\text{GPC previo} - \text{GPC posterior})/\text{GPC previo}] \cdot 100$$

Se consideró que existía un cambio clínicamente significativo del GPC cuando la diferencia entre los valores antes y después del tratamiento era mayor de 17%.²⁰ La diferencia de $37 \mu\text{m}$, considerada clínicamente significativa,²¹ no se empleó porque no se ha encontrado en otros estudios a corto plazo.

Se identificaron el promedio y la desviación estándar del volumen macular. Se identificó la proporción de ojos con un cambio de 3% o mayor después de tres semanas;²⁰ el cambio porcentual se definió con la siguiente fórmula:¹³

$$[(\text{Volumen macular previo} - \text{volumen macular posterior})/\text{volumen macular previo}] \cdot 100$$

Los promedios del GPC y del volumen macular previos y posteriores al tratamiento se compararon mediante t de Student pareada; la correlación entre los cambios absolutos y porcentuales se analizaron mediante la prueba de Pearson. La información fue almacenada y analizada con el programa Stata, versión 4.0.

Resultados

Se evaluaron 59 ojos de 48 pacientes con edad de 42 a 78 años (promedio 59.6 ± 8.7); 34 ojos eran de pacientes del

sexo femenino (57.6%). El tiempo de evolución de la diabetes varió de uno a 35 años (promedio 14.0 ± 7.0), 40 ojos correspondían a pacientes que recibían fármacos por vía oral para tratar la diabetes (67.8%) y 12 a pacientes tratados con insulina subcutánea (20%); 35 ojos correspondían a pacientes con hipertensión arterial (59.3%); 42 tenían retinopatía no proliferativa (71.2%) y 17 retinopatía proliferativa (28.8%); 16 ojos se asignaron al grupo 1 (con afección del punto central, 27.1%) y 43 al grupo 2 (sin afección del punto central, 72.9%).

El promedio del GPC cambió de 193 a 197 μm en la muestra, modificación no significativa, tal como se ha informado con anterioridad (cuadro I). El cambio, aunque mínimo, indicó incremento en el GPC; el análisis de los grupos mostró que en el grupo 1 hubo una reducción no significativa de GPC, mientras que en el grupo 2 hubo un incremento significativo del GPC (figura 1).

Únicamente tres ojos (5.1%) tuvieron una reducción del GPC de 17% o mayor, todos del grupo 1. Nueve ojos del grupo 2 (15.3%) tuvieron aumento del GPC de 17% o más (figura 2).

De manera consistente con lo informado previamente, el promedio del volumen macular cambió de 8.0 a 7.7 mm^3 (cuadro I); la diferencia estadística se mantuvo en el análisis de los grupos (figura 3): 26 ojos en la muestra disminuyeron su volumen macular en 3% o más (44%, IC = 95% 31.3 a 56.7, figura 4). La correlación entre los cambios porcentuales del GPC y del volumen macular fue de 0.084 en la muestra ($p = 0.5$, figura 5); 0.25 en el grupo 1 ($p = 0.3$) y -0.09 en el grupo 2 ($p = 0.5$).

Once pacientes tenían EMCS bilateral. En nueve de ellos ambos ojos se incluyeron en el grupo 2. La correlación del cambio porcentual entre los ojos derecho e izquierdo en este subgrupo fue -0.12 ($p = 0.6$).

Discusión

Tres semanas después de aplicar la fotocoagulación focal, el promedio del GPC aumentó significativamente en los ojos sin afección del punto central antes del procedimiento; no existieron cambios significativos del promedio de GPC en los ojos con afección del punto central previa al tratamiento. La eficacia del procedimiento para tratar el engrosamiento macular se documentó con el cambio del volumen macular.

El cambio en volumen macular promedió 0.26 mm^3 similar al indicado de 0.2 y 0.1 mm^3 en ojos sin afección o con afección leve del centro tratados con fotocoagulación;²² esta reducción se presentó en la muestra y en cada grupo.

Los cambios del GPC y del volumen macular tomaron direcciones diferentes; su correlación fue baja por la falta de reducción significativa del GPC, que podría relacionarse con la inflamación inducida por el procedimiento.

Cuadro I. Promedios del grosor del punto central y del volumen macular antes y tres semanas después de la fotocoagulación focal

	Muestra (n = 59)	Grupo 1 (edema que afecta el punto central) (n = 16)	Grupo 2 (edema que no afecta el punto central) (n = 43)
Grosor del punto central	Antes del tratamiento	193.2 ± 55.7 µm	258.7 ± 63.6 µm
	Después del tratamiento	197 ± 56.2 µm	247.1 ± 75.1 µm
	Promedio de cambio absoluto	-3.9 µm IC 95% = -10.9 a 3.1	11.6 µm IC 95% = -5.8 a 28.9
	Promedio de cambio porcentual	-3.0% IC 95% = -6.5 a 0.5	4.8% IC 95% = -2.3 a 11.9
	Aumento > 17%	15.3%	0
	Disminución > 17%	5.1%	18.7%
Volumen macular	Antes del tratamiento	8.0 ± 0.8 mm ³	8.4 ± 0.7 mm ³
	Después del tratamiento	7.7 ± 0.7 mm ³	8.0 ± 0.7 mm ³
	Promedio de cambio absoluto	0.26 mm ³ IC 95% = 0.2 a 0.4	0.35 mm ³ IC 95% = 0.2 a 0.6
	Promedio de cambio porcentual	3.1% IC 95% = 1.9 a 4.2	4.1% IC 95% = 2.1 a 6.1
	Aumento > 3%	8.4%	0%
	Disminución > 3%	44%	50%

Los valores indican promedio ± desviación estándar, excepto donde se indican porcentajes. IC = intervalo de confianza.

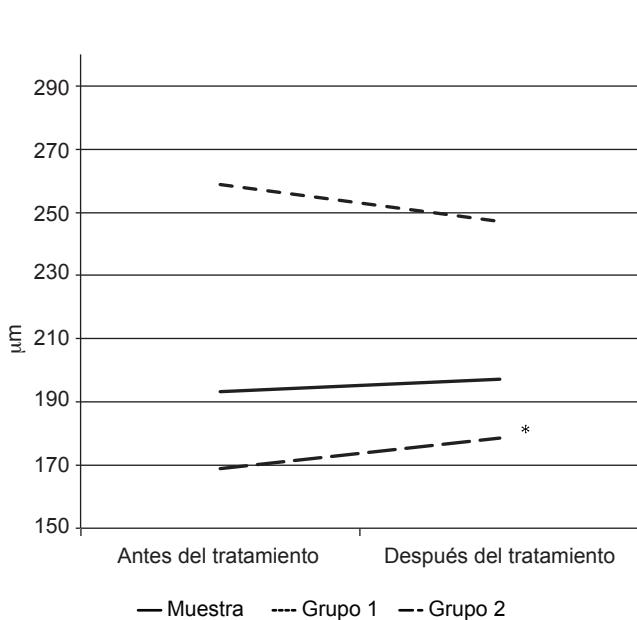


Figura 1. Promedio del grosor del punto central antes y tres semanas después de la fotocoagulación focal. *p < 0.01, t de Student pareada.

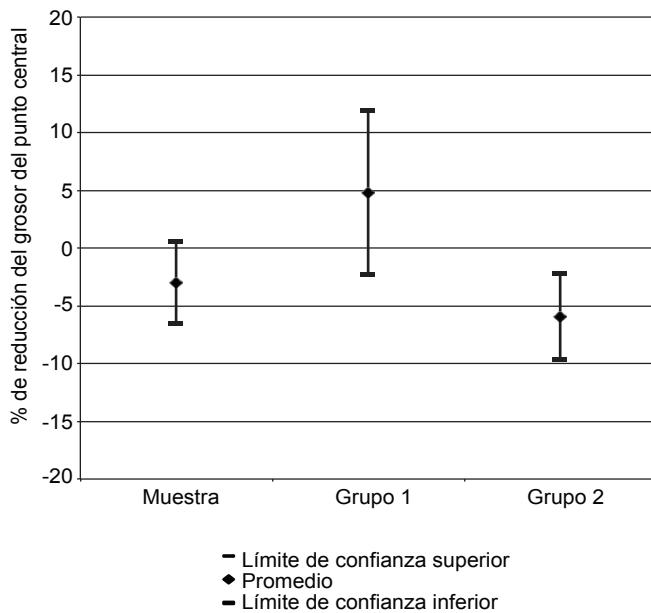


Figura 2. Promedio e intervalos de confianza del cambio porcentual en el grosor del punto central. Los valores positivos indican reducción del grosor; los negativos, incremento del grosor.

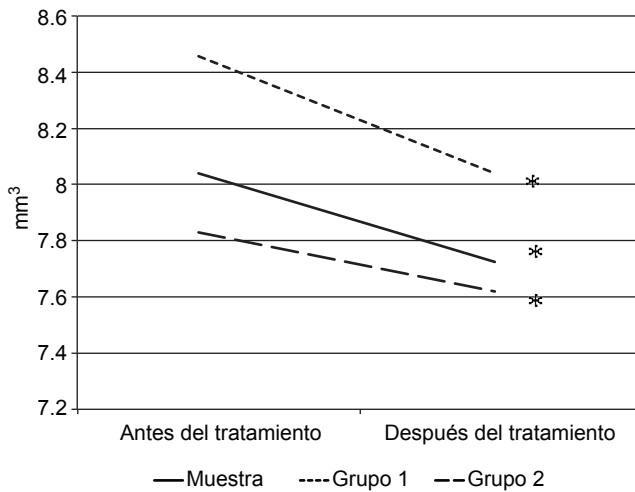


Figura 3. Promedio del volumen macular antes y tres semanas después de la fotocoagulación focal. * $p < 0.01$, t de Student pareada.

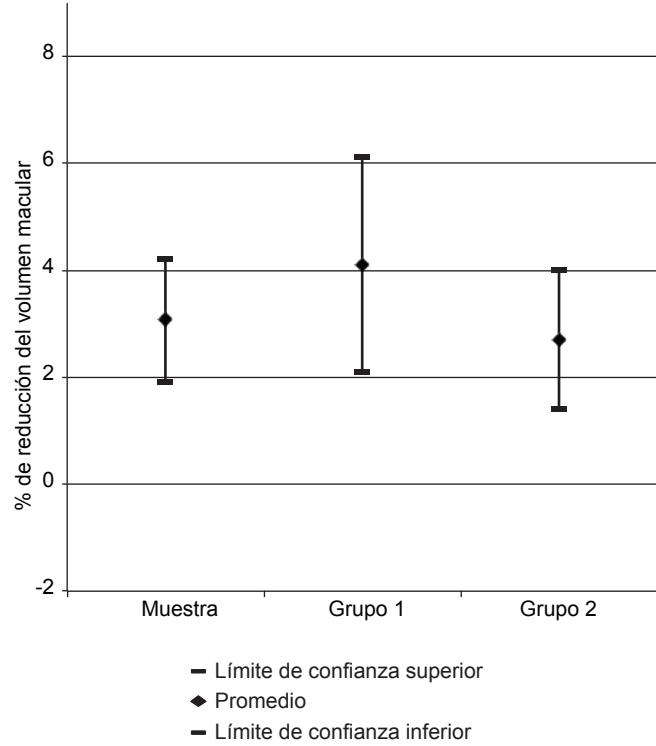


Figura 4. Promedio e intervalos de confianza de 95% del cambio porcentual en el volumen macular. Los valores positivos indican reducción del volumen; los negativos, incremento del volumen.

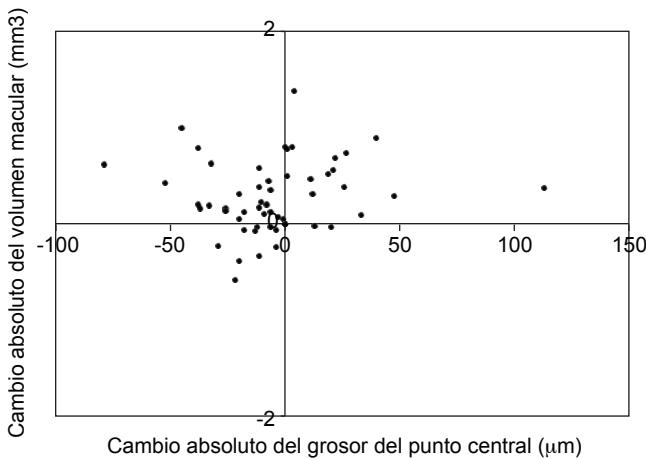


Figura 5. Diagrama de dispersión de los cambios absolutos del grosor del punto central y del volumen macular. Los valores positivos indican reducción; los valores negativos, incremento.

La fotocoagulación eleva la producción de radicales libres²³ y del factor activador derivado de las plaquetas,²⁴ lo que daña el endotelio vascular, debilita la barrera hemato-rretiniana e incrementa la permeabilidad vascular y el edema de la retina.

En un modelo murino, la fotocoagulación indujo vasodilatación arterial y venosa significativa, con picos a las 24 y 48 horas del procedimiento, respectivamente; también aumentó el flujo leucocitario perifoveal (máximo a las 12 horas) y la concentración local de factor de crecimiento vascular endotelial (máximo a las 48 horas). En este modelo no se encontraron leucocitos circulantes 168 horas después de la fotocoagulación, lo que indicó el final del evento inflamatorio.²⁵

La tomografía de coherencia óptica es eficaz para evaluar los efectos tisulares del láser a un nivel similar al de la microscopía de luz, pero sin los artefactos intrínsecos a la fijación del tejido. Toth y sus colaboradores identificaron en un modelo de macacos una alta reflectividad focal en el sitio del disparo de láser (correspondiente al sitio histológico de necrosis de fotorreceptores), y una elevación leve de la superficie retiniana anterior sobre el centro de la lesión, con baja reflectividad circundante (correspondiente a tejido edematoso con vacuolas); la elevación retiniana identificada mediante tomografía de coherencia óptica en el sitio del láser desapareció a los ocho días de la fotocoagulación.²⁶

En el ámbito clínico, en un estudio que incluyó pacientes sin edema macular EMCS o con engrosamiento foveal leve (grosor promedio del subcampo central $< 300 \mu\text{m}$) la fotocoagulación panretiniana aumentó mínimamente el grosor promedio del subcampo central; en uno de los grupos del estudio (tratado en una sola sesión) aumentó la proporción de pérdida visual a los tres días del tratamiento, que ya no se identificó entre las semanas 4 y 17.²²

La evaluación del GPC en el periodo inmediato a la fotocoagulación focal es escasa: un estudio que comparó el efecto de la fotocoagulación en ojos con EMCS sin afección del centro foveal, indicó que la medianas del grosor retiniano

no y del volumen macular se estabilizaban después de 12 meses; su medición más temprana del grosor retiniano fue a los tres meses y medio del tratamiento.²⁷

En la muestra estudiada, la fotocoagulación focal tuvo un efecto mínimo sobre el GPC porque éste aumentó en 30.5% de los ojos a las tres semanas del tratamiento. Además de la inflamación, la fóvea podría aumentar su grosor después de la fotocoagulación focal porque es la parte más dependiente del ojo y porque carece de capilares a través de los cuales se retire el líquido extravascular una vez cerrado el sitio de fuga vascular.

El efecto terapéutico de los antiinflamatorios se ha documentado en otro tipo de EMCS: el que presenta filtración angiográfica difusa; para tratar esta afección se han empleado ampliamente los glucocorticoides por vía intravítreos,²⁸⁻³⁰ en ocasiones asociados con inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial, que también limitan la permeabilidad vascular.^{31,32} El criterio de entrada para esos estudios considera un GPC mayor al de nuestra muestra, que evaluó EMCS con filtración focal para el cual la fotocoagulación es el tratamiento estándar.

La magnitud de los cambios en la muestra fue pequeña y podría evaluarse mejor con equipos de tomografía de coherencia óptica de nueva generación, pero el equipo Stratus de tomografía de coherencia óptica fue suficiente para identificar cambios porcentuales considerados clínicamente significativos. Adicionalmente, en un estudio de la población estudiada,¹⁸ el GPC en ojos de pacientes diabéticos sin retinopatía también fue menor al indicado por series similares de otros países^{12,33} y por la referencia del GPC en pacientes sin diabetes.³⁴

Nuestro objetivo no fue identificar si el cambio en el GPC era pequeño sino que no tiene la misma dirección que el cambio de volumen macular. Aunque ya se han descrito los resultados de la fotocoagulación focal a los tres meses del tratamiento, se buscó identificar un cambio agudo que pudiera relacionarse con inflamación, la cual desaparece una semana después del tratamiento.

La modificación identificada del GPC requiere compararse con los cambios funcionales; se ha reportado que la correlación entre el GPC y la agudeza visual mejor corregida es modesta,³⁵ pero no se ha descrito el momento óptimo para evaluar esta correlación.

Aunque en el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* el efecto benéfico de la fotocoagulación sobre el EMCS fue evidente a los ocho meses y los resultados visuales definitivos se evaluaron a los tres años, no pudo ignorarse que el tratamiento tenía un impacto sobre la función visual, al menos durante las primeras seis semanas de aplicado.³⁶

Si la inflamación limitara la resolución del edema durante las fases tempranas después de la fotocoagulación, sería útil la caracterización temporal de los cambios del GPC

(como una variable subrogada de inflamación), para identificar el momento óptimo de tratarlos y para conocer el efecto de estas intervenciones sobre los resultados anatómicos y funcionales a los tres o cuatro meses.

Otros tratamientos como la facoemulsificación favorecen la recuperación temprana ya que la rehabilitación mejora la calidad de vida del paciente.³⁷ De manera análoga, la recuperación del deterioro visual transitorio inducido por la fotocoagulación podría acelerarse, siempre y cuando pueda evitarse el engrosamiento foveal inducido por el láser.

Analizar cómo la inflamación contribuye al incremento del GPC requerirá identificar la evolución de esta variable anatómica durante ese periodo específico; el cambio del GPC a las tres semanas podría estar limitado como una variable subrogada de la inflamación, ya que experimentalmente la última tiene una duración más corta; la proporción de ojos que incrementa su GPC después de la fotocoagulación podría ser mayor que la encontrada en la muestra estudiada si se midiera cuando el efecto de la fotocoagulación sobre la retina no fotocoagulada es máximo.

Conclusiones

Aunque el volumen macular disminuya significativamente tres semanas después de la fotocoagulación focal en pacientes con EMCS, el aumento concurrente del GPC o la falta de reducción del GPC no debe subestimarse, especialmente si tratarlo podría mejorar los resultados tempranos del tratamiento del EMCS con filtración focal.

Referencias

1. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009;116:497-503.
2. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blakenship G, Cavallaro JD, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S84-87.
3. Varma R, Torres M, Peña F, Klein R, Azen SP. Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004;111:1298-1306.
4. Asociación Mexicana de Retina, Sociedad Mexicana de Oftalmología, Asociación Panamericana de Oftalmología. Resultados del Día Panamericano de Detección de Retinopatía Diabética (3 de julio de 1999, día D). *Rev Mex Oftalmol* 2005;79:88-92.
5. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32.
6. American Academy of Ophthalmology. Retina Panel. Diabetic Retinopathy. Preferred practice patterns. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008. p. 14.

7. American Academy of Ophthalmology. Retina and vitreous. Basic and Clinical Science Course. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2004. p. 116.
8. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985;5:5-10.
9. Tsujikawa A, Kiryu J, Dong J, Yasukawa T, Suzuma I, Takagi H, et al. Quantitative analysis of diabetic macular edema after scatter laser photocoagulation with the scanning retinal thickness analyzer. *Retina* 1999;19:59-64.
10. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Kano T, Ohta S, Tamai M. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology* 2003;110:2386-2394.
11. Lee SB, Yun YJ, Kim ST, Kim JY. Changes in macular thickness after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and no macular edema. *Retina* 2010;20:756-760.
12. Campbell RJ, Coupland SG, Buhrmann RR, Kertes PJ. Optimal optical coherence tomography-based measures in the diagnosis of clinically significant macular edema: retinal volume vs foveal thickness. *Arch Ophthalmol* 2007;125:619-623.
13. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Bressler NM, Bressler SB, Danis RP, et al. Optical coherence tomography measurements and analysis methods in optical coherence tomography studies of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1366-1371.
14. Polito A, Del Borrello M, Isola M, Zemella N, Bandello F. Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping with stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1330-1337.
15. Sandhu SS, Birch MK, Griffiths PG, Talks SJ. Short-term effects of focal argon laser treatment in diabetic maculopathy as demonstrated by optical coherence tomography. *Retina* 2007;27:13-20.
16. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98:766-785.
17. Sadda SR, Wu Z, Walsh AC, Richine L, Dougall J, Cortez R, et al. Errors in retinal thickness measurements obtained by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006;113:285-293.
18. Lima-Gómez V, Osornio-Castro N. Comparación del grosor retiniano en diabéticos sin retinopatía, con y sin fondo coroideo. *Rev Mex Oftalmol* 2006;70:301-305.
19. Chan A, Duker JS. A standardized method for reporting changes in macular thickening using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005;123:939-943.
20. Krzystolik MG, Strauber SF, Aiello LP, Beck RW, Berger BB, Bressler NM, et al. Reproducibility of macular thickness and volume using Zeiss optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1520-1525.
21. Browning DJ, Fraser CM, Powers ME. Comparison of the magnitude and time course of macular thinning induced by different interventions for diabetic macular edema: implications for sequence of application. *Ophthalmology* 2006;113:1713-1719.
22. Brucker AJ, Qin H, Antoszyk AN, Beck RW, Bressler NM, Browning DJ, et al. Observational study of the development of diabetic macular edema following panretinal (scatter) photocoagulation given in 1 or 4 sittings. *Arch Ophthalmol* 2009;127:132-140.
23. Jennings PE, MacEwen CJ, Fallon TJ, Scott N, Haining WM, Belch JJ. Oxidative effects of laser photocoagulation. *Free Radic Biol Med* 1991;11:327-330.
24. Dharma S, Bazan HE, Peyman GA, Atef MS. Production of platelet-activating factor in photocoagulated retinas. *Curr Eye Res* 1991;10:1031-1035.
25. Nonaka A, Kiryu J, Tsujikawa A, Yamashiro K, Nishijima K, Kamizuru H, et al. Inflammatory response after scatter laser photocoagulation in nonphotocoagulated retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1204-1209.
26. Toth CA, Birngruber R, Boppart SA, Hee MR, Fujimoto JG, DiCarlo CD, et al. Argon laser retinal lesions evaluated in vivo by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1997;123:188-198.
27. Scott IU, Danis RP, Bressler SB, Bressler NM, Browning DJ, Qin H. Effect of focal/grid photocoagulation on visual acuity and retinal thickening in eyes with non center-involved diabetic macular edema. *Retina* 2009;29:613-617.
28. Kuppermann BD, Blumenkrantz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al. Randomized controlled study of an intravitreous dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:309-317.
29. Lam DS, Chan CK, Mohamed S, Lai TY, Li KK, Li PS, et al. A prospective randomised trial of different doses of intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol* 2007;91:199-203.
30. Rudnisky CJ, Lavergne V, Katz D. Visual acuity after intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema refractory to laser treatment: a meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2009;44:587-592.
31. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology* 2007;114:743-750.
32. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1860-1867.
33. Biallostorski C, van Velthoven ME, Michels RP, Schlingemann RO, DeVries JH, Verbraak FD. Decreased optical coherence tomography-measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1135-1138.
34. Chan A, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2006;124:193-198.
35. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, Fong DS, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:525-536.
36. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806.
37. Minassian DC, Rosen P, Dart JK, Reidy A, Desai P, Shidu M, et al. Extracapsular cataract extraction compared with small incision surgery by phacoemulsification: a randomised trial. *Br J Ophthalmol* 2001;85:822-829.