

Distribución de la gravedad del edema macular diabético al momento del diagnóstico

Virgilio Lima-Gómez,* Dulce Milagros Razo Blanco-Hernández,* Patricia Muñoz-Ibarra,**
Myriam Lucía Hernández-Rojas***

Resumen

Introducción: La escala clínica internacional de gravedad del edema macular diabético califica al engrosamiento retiniano según su localización respecto al centro de la mácula, sin embargo, sus definiciones no se han estandarizado cuantitativamente. Objetivo: Identificar mediante tomografía de coherencia óptica (TCO), la distribución de la gravedad del edema macular diabético al momento del diagnóstico y la proporción de ojos que requiere tratamiento inmediato.

Material y métodos: Estudio observacional, prospectivo, transversal, descriptivo. Se evaluaron pacientes diabéticos con edema macular clínicamente significativo. Los niveles de gravedad de la Escala Clínica Internacional se definieron operativamente mediante la localización del engrosamiento en un mapa macular de TCO, como leve (engrosamiento fuera del círculo de 3 mm), moderado (fuera del círculo de 1 mm) y grave (dentro del círculo de 1 mm). Se identificaron la proporción e intervalos de confianza de 95% (IC 95%) para cada nivel de gravedad.

Resultados: de 118 ojos (edad promedio 59.9 ± 8.3 años), 71 ojos tenían retinopatía no proliferativa (60.1%), 94 edema focal (79.7%) y 24 difuso (20.3%). La gravedad fue leve en 27 ojos (22.9%, IC 95% = 15.3-30.5), moderada en 23 (19.5%, IC 95% = 12.3 a 26.6) y grave en 68 (57.6%, IC 95% = 48.7-66.5)

Conclusiones: La estandarización mediante TCO de la escala clínica internacional mostró que el nivel de gravedad más común fue el grave; la proporción mínima esperada de ojos con riesgo alto de pérdida visual fue de aproximadamente 50%, por lo que debe reforzarse la detección, porque más de la mitad de estos ojos requiere tratamiento inmediato.

Palabras clave: Edema macular, retinopatía diabética, tomografía de coherencia óptica.

Abstract

Background: The International Clinical Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale grades retinal thickening according to its distance from the macular center, but its definitions have not been standardized quantitatively. We undertook this study to identify the severity distribution of diabetic macular edema at the time of diagnosis. We used optical coherence tomography (OCT) in a standardized manner and identified the proportion of eyes that required immediate treatment.

Methods: We carried out an observational, prospective, cross-sectional, descriptive study. Diabetic patients with a diagnosis of clinically significant macular edema were evaluated. Severity levels according to the International Clinical Scale were operatively defined, guided by the thickening location in a 6-mm OCT fast macular map, as mild (thickening outside the 3-mm circle), moderate (thickening outside the 1-mm circle), and severe (thickening within the 1-mm circle). The proportion and 95% confidence intervals (CI) were identified for each severity level.

Results: We studied 118 eyes (mean \pm SD: 59.9 ± 8.3 years). Seventy one eyes had nonproliferative retinopathy (60.1%), 94 eyes (79.7%) had focal macular edema, and 24 eyes (20.3%) showed diffuse edema. Edema severity was mild in 27 eyes (22.9%, 95% CI 15.3-30.5), moderate in 23 (19.5%, 95% CI 12.3-26.6) and severe in 68 (57.6% 95% CI 48.7-66.5).

Conclusions: Standardization of the International Clinical Scale using OCT showed that the most common severity level of macular edema was severe; the minimum expected proportion of eyes with high risk of visual loss secondary to severe edema approached 50%. Opportune detection needs reinforcement because more than half of these eyes require immediate treatment.

Key words: Macular edema, diabetic retinopathy, optical coherence tomography.

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

** Servicio de Oftalmología, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, México, D. F.

*** Servicio de Oftalmología, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México, D. F.

Correspondencia:

Dulce Milagros Razo Blanco-Hernández.

Hospital Juárez de México, Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Col. Magdalena de las Salinas, 07760 México, D. F.

Tel.: (55) 5747 7503.

E-mail: dulcerazo@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 20-12-2010

Aceptado para publicación: 03-03-2011

Introducción

El edema macular clínicamente significativo (EMCS) es una causa importante de deterioro visual en pacientes con retinopatía diabética.¹ Su prevalencia en pacientes diabéticos fue de 6.2% en el estudio ocular de pacientes latinos de Los Ángeles² y de 5.8% en la serie mexicana más extensa.³

El Estudio de Tratamiento Temprano de Retinopatía Diabética (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, ETDRS) definió al EMCS como:

- Engrosamiento retiniano hasta 500 μm del centro foveal.
- Exudado hasta 500 μm del centro foveal, si existía engrosamiento retiniano adyacente.
- Una zona o más zonas de engrosamiento retiniano > 1 área de disco, localizada a no más de un diámetro de disco del centro foveal.⁴

Aunque el riesgo de pérdida visual aumenta cuando se afecta el centro foveal, el EMCS se trata independientemente de la capacidad visual, porque la recuperación funcional es infrecuente.⁵

En el 2002 se desarrolló la “Escala Clínica Internacional de Gravedad del Edema Macular Diabético”, para facilitar la evaluación clínica del edema macular mediante un método válido y práctico; esta escala no sustituye la clasificación del ETDRS para fines de pronóstico e indicación de tratamiento.⁶

La Escala Clínica Internacional califica el edema macular de acuerdo con la localización del engrosamiento retiniano como leve (alejado del centro de la mácula), moderado (cercano al centro) o grave (con afección del centro), sin embargo, no define qué representa “alejado del” o “cercano al” centro foveal.⁶ Un auxiliar de diagnóstico cuantitativo como la tomografía de coherencia óptica (TCO), estandarizada para medir el grosor retiniano en ojos con edema macular diabético, puede localizar objetivamente el engrosamiento retiniano.⁷⁻¹¹

El mapa rápido macular de 6 mm del equipo de TCO Stratus® (Zeiss Carl Meditec, Inc., Dublin, California, USA, versión de software 4.0) usa seis rastreos de 6 mm que atraviesan el centro de la mácula y mide una zona circular con diámetro de 1 mm; el punto de intersección de los seis rastreos se denomina “grosor del punto central”.¹⁰

El mapa mide otras dos zonas concéntricas al centro foveal, de 3 y 6 mm de diámetro,¹² y se divide en nueve campos que se han denominado “similares al ETDRS”, por su semejanza con los campos fotográficos empleados en ese estudio.^{8,13,14} El promedio de grosor retiniano en cada campo, que el equipo mide automáticamente, determina

objetivamente la presencia de engrosamiento, y puede complementar los niveles de la Escala Clínica Internacional.

Hasta donde es de nuestro conocimiento no se han empleado técnicas cuantitativas para estandarizar los niveles de gravedad de la Escala Clínica Internacional, por lo que se desarrolló un estudio para sustentar esta escala con mediciones de TCO e identificar la distribución de la gravedad del EMCS al momento del diagnóstico, en diabéticos de un hospital general.

Material y métodos

Estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico, autorizado por las comisiones de Investigación y Ética en Investigación de la institución donde se realizó.

La población objetivo fueron los pacientes diabéticos tipo 2 con EMCS atendidos en hospitales generales de la Ciudad de México y su área metropolitana; la muestra se obtuvo de pacientes con EMCS evaluados en un hospital general, entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2007.

Se incluyeron pacientes diabéticos tipo 2 con edad entre 40 y 70 años, de uno u otro sexo, con cualquier duración de la diabetes y grado de retinopatía diabética, que presentaran EMCS. Se excluyeron los ojos con opacidad de medios que no permitió obtener un mapa rápido macular de adecuada calidad, con fijación mala o excéntrica, engrosamiento del vítreo posterior y con otras retinopatías.

La agudeza visual mejor corregida se midió en escala decimal; el grado de retinopatía se definió de acuerdo con la Escala Clínica Internacional de Gravedad de Retinopatía Diabética.⁶ Un especialista en retina diagnosticó el EMCS con biomicroscopia y midriasis, conforme los criterios del ETDRS; una vez integrado el diagnóstico clínico, se obtuvieron una angiografía retiniana con fluoresceína y un mapa rápido macular de 6 mm.

Los mapas rápidos maculares de 6 mm se obtuvieron con flash entre las 9:00 y las 11:00 horas, bajo midriasis ≥ 6 mm, por un mismo investigador. Se empleó el equipo Stratus con el siguiente procedimiento estandarizado: inclusión del eje anteroposterior ocular y el equivalente esférico, rastreo para ojos oscuros y optimización de la polarización y del eje z.

Para verificar el centrado se aseguró que el grosor del punto central fuera menor que el del campo central, y que la zona más delgada se localizara dentro del campo central. También se verificó que no existieran errores de medición, definidos como cualquier desviación de la línea de la TCO respecto al límite real de la retina.¹⁵

El engrosamiento retiniano se definió como un grosor en cualquier campo que superara 37 μm o más el promedio de

grosor reportado para ese campo particular en diabéticos sin retinopatía. Esta diferencia se ha definido como clínicamente significativa¹⁶ y supera por dos desviaciones estándar el promedio de grosor encontrado en nuestra población en cada campo del mapa rápido macular y en el grosor del punto central.

Los valores de referencia en diabéticos sin retinopatía de nuestra población fueron: grosor del punto central $157.6 \pm 14.9 \mu\text{m}$, campo central $188.7 \pm 11.9 \mu\text{m}$ (campo 1), superior interno $271.2 \pm 14.9 \mu\text{m}$ (campo 2), temporal interno $256.9 \pm 13.2 \mu\text{m}$ (campo 3), inferior interno $269.5 \pm 15.3 \mu\text{m}$ (campo 4), nasal interno $272.1 \pm 15.5 \mu\text{m}$ (campo 5), superior externo $246.5 \pm 15.4 \mu\text{m}$ (campo 6), temporal externo $225.2 \pm 17.1 \mu\text{m}$ (campo 7), inferior externo $227.7 \pm 17.5 \mu\text{m}$ (campo 8), y nasal externo $257.0 \pm 15.4 \mu\text{m}$ (campo 9).¹⁷

Se identificó engrosamiento en tres zonas: el centro (cuando el grosor del punto central o el grosor del campo 1 cumplían los criterios de engrosamiento), el anillo interno (cuando cualquiera de los campos 2, 3, 4, o 5 estaba engrosado) y el anillo externo (cuando cualquiera de los campos 6, 7, 8, o 9 estaba engrosado).

Aunque los nuevos equipos de TCO podrían detectar mejor cambios mínimos del grosor retiniano, especialmente por fuera de las 1000 μm centrales, se empleó el equipo Stratus de TCO porque es un estándar utilizado por los centros de lectura.

La variable de desenlace fue la gravedad del edema macular, definida conceptualmente de acuerdo con la Escala Clínica Internacional de Gravedad del Edema Macular:

- *Leve*: engrosamiento o exudado en el polo posterior, pero distante del centro de la mácula.
- *Moderada*: engrosamiento retiniano o exudado cercano al centro de la mácula, pero sin afectarlo.
- *Grave*: engrosamiento retiniano o exudado que afecta el centro de la mácula.⁶

La definición operativa fue una adaptación de la escala a los campos del mapa rápido macular de 6 mm. El nivel de gravedad se calificó como leve cuando el engrosamiento solo existía en el anillo externo, como moderado cuando existía engrosamiento en el anillo interno sin afección del centro, y como grave cuando existía engrosamiento en el centro.

Un investigador independiente al que diagnosticó el EMCS calificó todos los mapas. La presencia de exudados no se empleó para calificar la gravedad del edema, aunque está en la definición de EMCS del ETDRS y en la Escala Clínica Internacional, porque es un signo de engrosamiento previo.¹¹

El tipo angiográfico de edema macular se calificó como focal (cuando existía filtración de lesiones capilares espe-

cíficas) o difuso (cuando existían anomalías capilares retinianas con filtración abundante, por daño extenso de la barrera hematorretiniana).¹⁸

Se identificaron la distribución del engrosamiento por zona (centro, anillo interno, anillo externo), y la proporción e intervalos de confianza de 95% de cada nivel de gravedad, para toda la muestra y para los ojos con edema focal o edema difuso.

La proporción de edema grave se comparó entre ojos con edema focal y difuso mediante χ^2 ; un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo. Se comparó la distribución del grado de retinopatía, el tipo angiográfico y las características demográficas entre los niveles de gravedad; las variables cuantitativas se compararon entre niveles mediante análisis de varianza (Anova) de una vía; las variables cualitativas se compararon mediante χ^2 .

La información se almacenó y analizó con el software Stata versión 4.0.

Resultados

Se evaluaron 118 ojos de pacientes con edad entre 42 y 70 años (promedio 59.9 ± 8.3); 78 ojos eran de pacientes del sexo femenino (66.1%).

El tiempo de evolución de la diabetes tuvo un recorrido de 0.5 a 35 años (promedio 14.1 ± 7.3), 81 ojos fueron de pacientes tratados con fármacos por vía oral (68.6%) y 27 de diabéticos tratados con insulina (22.9%), 75 ojos (63.6%) de pacientes que padecían hipertensión arterial; el promedio de HbA1c fue de $8.6\% \pm 2.12$ y el de glucemia en ayuno de $166 \pm 92.58 \text{ mg/dl}$.

La agudeza visual mejor corregida varió de 0.02 a 1 (promedio 0.43 ± 0.26); la retinopatía fue no proliferativa en 71 ojos (60.1%, 3 leve, 57 moderada y 11 severa) y proliferativa en 47. Noventa y cuatro ojos presentaron edema focal (79.7%) y 24 difuso (20.3%); el promedio de grosor del punto central fue de $228.87 \pm 103.98 \mu\text{m}$ y el de volumen macular de $8.5 \pm 1.2 \text{ mm}^3$.

El engrosamiento retiniano afectó al anillo externo en 114 ojos (96.6%), al anillo interno en 85 (72%) y al centro en 68 (57.6%). En 89 ojos (75.4%, IC 95% = 67.7-83.2) el engrosamiento afectó ambos anillos, o al centro y cualquiera de los anillos (figura 1).

Veintisiete ojos tenían edema macular leve (22.9%), 23 edema macular moderado (19.5%) y 68 edema macular grave (57.6%, cuadro I).

En los ojos con edema focal ($n = 94$), el engrosamiento afectó el centro en 49 (52.1%), el anillo interno en 64 (68.1%) y el anillo externo en 91 (96.8%, figura 2); el nivel de gravedad fue leve en 25 ojos (26.5%), moderado en 20 (21.3%) y grave en 49 (52.1%).

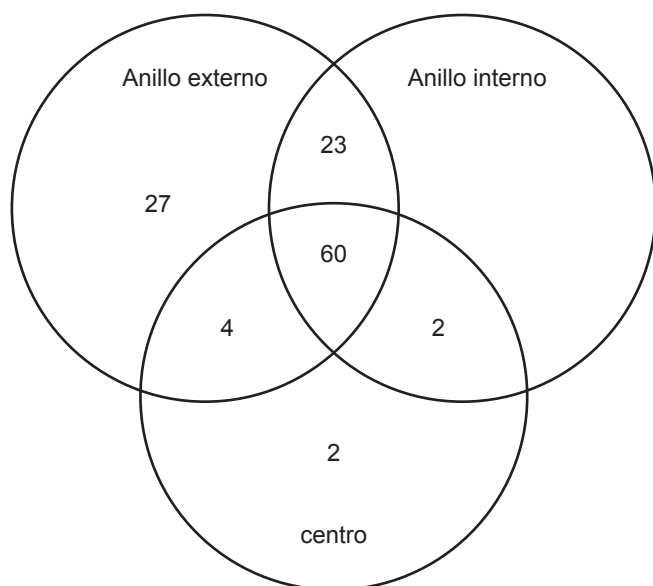


Figura 1. Distribución del engrosamiento por zona en la muestra. Las intersecciones corresponden a la afección combinada del centro, el anillo interno o el anillo externo.

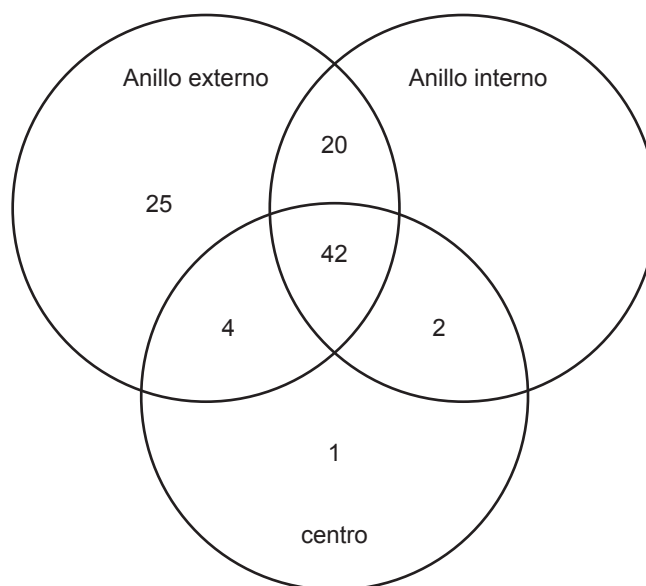


Figura 2. Distribución del engrosamiento por zona en ojos con edema focal. Las intersecciones corresponden a la afección combinada del centro, el anillo interno o el anillo externo.

Cuadro I. Distribución de la gravedad del edema macular en la muestra (n = 118)

Nivel de gravedad	n	%	IC 95%
Leve	27	22.9	15.3-30.5
Moderado	23	19.5	12.3-26.6
Grave	68	57.6	48.7-66.5
Total	118	100	

IC = intervalo de confianza.

En ojos con edema difuso (n = 24), el nivel de gravedad fue leve en dos (8.3%), moderado en tres (12.5%) y grave en 19 (79.2%). El edema grave fue más frecuente en pacientes con edema difuso que en los que tenían edema focal (p = 0.019).

No se encontraron diferencias respecto al grado de retinopatía en cada nivel de gravedad (p = 0.97) ni en el resto de las variables demográficas (cuadro II).

Discusión

El EMCS al momento del diagnóstico fue grave en 57.6% de los ojos estudiados y en muestras similares los intervalos

de confianza de 95% mostraron que la proporción podría alcanzar dos terceras partes.

Se considera que la proporción de edema macular grave en la muestra fue alta, pero al momento de elaborar este reporte no teníamos conocimiento de otro estudio que abordara el tema específicamente, para comparar nuestros resultados. La proporción mínima esperada de edema macular grave al momento del diagnóstico sería de 48.7% en muestras semejantes.

Otro resultado inesperado fue la distribución del edema de acuerdo con el tipo angiográfico: aunque una proporción alta de afección central se esperaría en ojos con edema difuso, también se presentó en ojos con edema focal (52.9%, IC 95% = 42.5-62.8). Las definiciones de edema focal y difuso se han criticado, pero es todavía una percepción clínica que los pacientes con edema difuso tienen un área más extensa de engrosamiento retiniano, por lo que es más probable que tengan afección del centro.

La proporción alta de edema macular grave podría atribuirse a sesgo de referencia, ya que los pacientes con molestias visuales buscan atención más comúnmente; sin embargo, la Red de Investigación Clínica sobre Retinopatía Diabética (*Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*) solo ha encontrado una correlación modesta entre el grosor del punto central y la agudeza visual, y variaciones sustanciales de agudeza visual con cualquier grosor retiniano encontrado.¹⁹

Cuadro II. Comparación de las variables demográficas entre los niveles de gravedad (n = 118)

Variable	Nivel de gravedad del edema macular			p
	Leve (n = 27)	Moderado (n = 23)	Grave (n = 68)	
Variables cuantitativas (promedio ± DE)				
Edad	61.22 ± 7.15	57.04 ± 9.84	60.32 ± 7.98	0.16*
Agudeza visual mejor corregida (equivalente decimal)	0.54 ± 0.27	0.47 ± 0.28	0.40 ± 0.28	0.21*
Duración de la diabetes (años)	12.82 ± 5.69	14.04 ± 9.06	15.21 ± 7.21	0.35*
Hemoglobina glucosilada (%)	9.1 ± 1.82	6.3 ± 1	7.9 ± 1.91	0.45*
Presión arterial sistólica (mm Hg)	141.11 ± 21.47	147.50 ± 17.12	146.51 ± 26.08	0.80*
Presión arterial diastólica (mm Hg)	89.44 ± 9.5	88.33 ± 11.14	83.37 ± 13.65	0.28*
Variables cualitativas (%)				
Retinopatía no proliferativa leve/moderada	21.7	15	63.3	0.36**
Retinopatía no proliferativa severa/proliferativa	24.1	24.1	51.7	
Hipertensión arterial	70.4	65.2	60.3	0.75**
Sexo femenino	81.5	69.6	58.8	0.10**

* Anova de una vía, ** χ^2 , DE = desviación estándar.

Adicionalmente, el grosor del punto central en diabéticos sin retinopatía de nuestro ámbito es menor que el señalado internacionalmente,^{14,20,21} y su correlación con la función visual aún requiere evaluación. El grosor del punto central en la muestra fue consistente con el reportado previamente en ojos con EMCS de nuestra población (228.87 μm comparado con 219 μm y 229 μm ^{22,23}).

Además de ajustarse a las definiciones de la Escala Clínica Internacional de Gravedad del Edema Macular Diabético, los anillos del mapa rápido macular de 6 mm también pueden concordar con los criterios de EMCS del ETDRS; el engrosamiento del centro (1000 μm de diámetro), considerado como edema grave, cumple con la definición del ETDRS de engrosamiento hasta 500 μm del centro foveal.

En un sentido estricto, todos los ojos con un engrosamiento retiniano de un área de disco o mayor localizada fuera del anillo interno, no cumplirían el criterio de “clínicamente significativo” si el diámetro del disco fuera de 1500 μm . Como todos los pacientes cumplían los criterios oftalmoscópicos de EMCS, la falta de engrosamiento en el anillo interno podría deberse a que la TCO genera el promedio del grosor en el campo evaluado, que podría no aumentar lo suficiente para cumplir la definición operativa de engrosamiento si solo una parte del campo se encontrara afectada por el engrosamiento identificado clínicamente.

En la muestra se identificó que los ojos solo presentaban engrosamiento aislado en el centro o en el anillo externo, y la afección del anillo interno se asoció siempre con engrosamiento en alguna zona continua. Esto produjo dos patrones de engrosamiento: uno que empezaba al centro y era suficientemente extenso para afectar al anillo interno (y en ocasiones al externo), y otro que cumplía la definición de “una zona o zonas de engrosamiento mayores a un área de disco”, e incluía tanto al anillo externo como al interno.

La Escala Clínica Internacional de Gravedad del Edema Macular Diabético se basó en hallazgos identificables mediante oftalmoscopia bajo dilatación, que al igual que la fotografía de fondo del ojo detecta zonas de engrosamiento pero no identifica su magnitud. Una ventaja de la TCO es que permite cuantificar la magnitud del engrosamiento de acuerdo con los datos normativos de la población en estudio, y definir objetivamente la presencia de edema.²⁴

Aunque la evaluación del engrosamiento puede requerir estrategias diferentes cuando la magnitud es distinta, su análisis no fue el objetivo de nuestro estudio, ya que la Escala Clínica Internacional de Gravedad del Edema Macular Diabético se enfoca en la distancia del engrosamiento respecto del punto central.

Se ha propuesto que en ojos sin afección foveal, el tratamiento del EMCS podría diferirse hasta que el engrosamiento se aproxime a la fovea.⁵ De acuerdo con los resultados de

este estudio, en situaciones semejantes a las de esta muestra sería más común encontrar edema macular grave, que es más fácil de detectar. Si el oftalmólogo decidiera posponer el tratamiento, un método cuantitativo sería de ayuda para diagnosticar el edema macular moderado.

Los oftalmólogos están familiarizados con las definiciones del EMCS y las mediciones de la TCO se emplean comúnmente para evaluar las terapias para esta enfermedad. La Escala Clínica Internacional ha sido adoptada por estudios publicados en revistas no oftalmológicas,²⁵⁻²⁹ y adaptada por estudios de rastreo en revistas oftalmológicas,³⁰⁻³² por lo que la estandarización de sus definiciones con un instrumento objetivo de medición podría ser viable para vincular a los médicos que tratan el EMCS con los que tratan la diabetes.

La combinación de la Escala Clínica Internacional requiere validación. Si se considera diferir el tratamiento para EMCS leve o moderado, se recomienda el empleo de tecnología de imagen, ya que ambos niveles representan menos de la mitad de los casos.

Los resultados de este estudio podrían ser útiles para hospitales generales con características semejantes a la del nosocomio donde se desarrolló; estudios futuros deberán abordar diferencias con la población abierta. Otras condiciones, como edema en pacientes con opacidades de medios significativas, podrían también cambiar la distribución de la gravedad del edema macular, pero los datos aquí presentados podrían ayudar a identificar la distribución del EMCS en ojos que no requieren cirugía de catarata antes de la fotocoagulación.

Conclusiones

Agregar la medición por TCO a la Escala Clínica Internacional de Gravedad del Edema Macular Diabético mostró que el EMCS fue más frecuentemente grave que leve o moderado. En el equipo médico no oftalmológico que trata pacientes diabéticos deben enfatizarse la detección y la referencia tempranas, ya que más de la mitad de los ojos con EMCS requiere tratamiento inmediato.

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. Varma R, Torres M, Pena F, Klein R, Azen SP. Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004;111:1298-1306.
3. 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.
4. Frank RN, Aiello LM, Connett JE, Ederer F, Ernest JE, Finkelstein D, et al. 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.
5. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32.
6. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-1682.
7. Campbell RJ, Coupland SG, Buhmann 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.
8. 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;114:1250-1255.
9. 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.
10. Kelty PJ, Payne JF, Trivedi RH, Kelty J, Bowie EM, Burger BM. Macular thickness assessment in healthy eyes based on ethnicity using Stratus OCT optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2668-2672.
11. American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008. Disponible en <http://one.aao.org/asset.axd?id=ccdcfe29-fd57-4c26-83a8-c21139db234b>
12. 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.
13. Vujosevic S, Midena E, Pilotto E, Radin PP, Chiesa L, Cavarzeran F. Diabetic macular edema: correlation between microperimetry and optical coherence tomography findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3044-3051.
14. El-Ashry M, Hegde V, James P, Pagliarini S. Analysis of macular thickness in British population using optical coherence tomography (OCT): an emphasis on interocular symmetry. *Curr Eye Res* 2008;33:693-699.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. American Academy of Ophthalmology. Retina and Vitreous. Basic and Clinical Science Course. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2004. p. 113.
19. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, Fong DS, et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:525-536.

20. 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.
21. Bressler NM, Edwards AR, Antoszyk AN, Beck RW, Browning DJ, Ciardella AP, et al. Retinal thickness on Stratus optical coherence tomography in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2008;145:894-901.
22. Álvarez-Celorio MD, Fromow-Guerra J, Guerrero-Naranjo JL, Quiroz-Mercado H. Correlación entre grosor macular y capacidad visual en pacientes con retinopatía diabética y edema macular clínicamente significativo. *Rev Mex Oftalmol* 2004;78:230-236.
23. Fernández-Muñoz EL, Leiazola-Fernández C, Quiroz-Mercado H. Correlación morfológica y funcional en edema macular diabético. *Rev Mex Oftalmol* 2007;81:65-70.
24. Chan A, Duker JS. A standardized method for reporting changes in macular thickening using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005;123:939-943.
25. Awata T, Neda T, Iizuka H, Kurihara S, Ohkubo T, Takata N, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is associated with diabetic macular edema in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2184-2190.
26. Awata T, Kurihara S, Takata N, Neda T, Iizuka H, Ohkubo T, et al. Functional VEGF c-634G polymorphism is associated with development of diabetic macular edema and correlated with macular retinal thickness in type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;333:679-685.
27. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. A hypothesis: can erythropoietin administration affect the severity of retinopathy in diabetic patients with renal failure? *Am J Med Sci* 2007;334:260-264.
28. Tanterdtham J, Singalavanija A, Namatra C, Trinaravat A, Rodanant N, Bamroongsuk P, et al. Nonmydriatic digital retinal images for determining diabetic retinopathy. *J Med Assoc Thai* 2007;90:508-512.
29. Thompson DM, Begg IS, Harris C, Ao Z, Fung MA, Meloche RM, et al. Reduced progression of diabetic retinopathy after islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation* 2008;85:1400-1405.
30. García-Serrano JL, Serrano-Laborda D, López-Pozos M, Cabello-Aparicio C, Castro-Rosales L. Estudio Granada sobre retinopatía diabética. Cribado de 8244 pacientes diabéticos. I. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2007;82:681-689.
31. Philip S, Fleming AD, Goatman KA, Fonseca S, McNamee P, Scotland GS, et al. The efficacy of automated "disease/no disease" grading for diabetic retinopathy in a systematic screening programme. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1512-1517.
32. Fleming AD, Goatman KA, Philip S, Williams GM, Prescott GJ, Scotland GS, et al. The role of haemorrhage and exudates detection in automated grading of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2010;94:706-711.