

Valor esperado del grosor foveal en mexicanos diabéticos con edema macular

Virgilio Lima-Gómez,* Dulce Milagros Razo Blanco-Hernández**

Resumen

Introducción: el punto de corte tomográfico para detectar edema macular emplea una referencia internacional de grosor retiniano superior a la encontrada en nuestra población.

Objetivo: identificar el valor esperado del grosor del subcampo central (GSC) en diabéticos mexicanos con edema macular clínicamente significativo (EMCS) y la proporción en la que utilizar únicamente el punto de corte tomográfico para edema clínico ($>300 \mu\text{m}$) podría omitir el diagnóstico.

Material y métodos: estudio observacional, analítico, transversal y prospectivo. Se incluyeron ojos de diabéticos con EMCS (enero 2006-junio 2007) que contaban con fluorangiografía y tomografía de coherencia óptica. La muestra se dividió por tipos angiográficos: monofocal (grupo 1), multifocal (grupo 2) o difuso (grupo 3). El promedio del GSC de cada grupo se ponderó con la proporción que cada grupo representó para calcular el valor esperado de cualquier tipo. Se identificó la proporción de ojos con GSC $\leq 300 \mu\text{m}$.

Resultados: 93 ojos (promedio 60.9 años); 57 del sexo femenino (61.3%). Se asignaron 41 al grupo 1 (44.1%, GSC 210.63 μm), 31 al 2 (33.3%, GSC 279.65 μm), y 21 al 3 (22.6%, GSC 327.14 μm). El valor esperado del GSC fue 259.9 μm , 37.7% sobre la referencia en la población estudiada y 23% sobre la norteamericana. El GSC fue $\leq 300 \mu\text{m}$ en 79.6% de los ojos (IC 95%, 71.4-87.8).

Conclusiones: el valor esperado del GSC en ojos con EMCS se situó en un rango considerado internacionalmente como subclínico. Se recomienda emplear referencias locales del GSC para evitar subdiagnosticar el EMCS y sobreestimar el efecto de su tratamiento.

Palabras clave: grosor del subcampo central, edema macular clínicamente significativo, edema macular diabético, retinopatía diabética, tomografía de coherencia óptica.

Abstract

Background: The tomographic cut-off point to detect macular edema uses an international reference of retinal thickness, which is greater than that in our population. We undertook this study to identify the expected value of central subfield mean thickness (CSMT) in Mexican patients with diabetes with clinically significant macular edema (CSME) and the proportion in which using only the tomographic cut-off point for clinical macular edema ($>300 \mu\text{m}$) could overlook the diagnosis.

Methods: We carried out an observational, analytical, cross-sectional and prospective study. Eyes of diabetic patients with CSME (January 2006-June 2007) with a fluorescein angiography and optical coherence tomography were included. The sample was divided according to angiographic type: monofocal (group 1), multifocal (group 2), or diffuse (group 3). The mean of CSMT of each group was weighed by the proportion represented by each group to calculate the all-type expected value. The proportion of eyes with CSMT $\leq 300 \mu\text{m}$ was identified.

Results: Ninety three eyes were included. Mean age was 60.9 years; there were 57 females (61.3%). Forty one eyes were assigned to group 1 (44.1%, CSMT 210.63 μm), 31 to group 2 (33.3%, CSMT 279.65 μm), and 21 to group 3 (22.6%, CSMT 327.14 μm). The expected value of CSMT was 259.9 μm , 37.75% over the normal reference in the study population and 23% over the American reference. CSMT was $<300 \mu\text{m}$ in 79.6% of the eyes (95% CI 71.4-87.8).

Conclusions: The expected value of CSMT in Mexican patients with diabetes with CSME was within the range internationally regarded as subclinical. Using local references of CSMT is recommended to avoid overlooking the diagnosis of CSME and overestimating its treatment effect.

Key words: Center point thickness, central subfield mean thickness, diabetic macular edema, diabetic retinopathy, macular volume.

* Servicio de Oftalmología, Hospital Juárez de México.

** División de Investigación, Hospital Juárez de México.

Correspondencia:

Virgilio Lima Gómez
Banco de ojos, Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160
Col. Magdalena de las Salinas, C.P. 07760
Distrito Federal, México
Tel/Fax: (5255) 57477624
Correo electrónico: vlimag@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 20-01-2011

Aceptado para publicación: 16-03-2011

El edema macular clínicamente significativo (EMCS) es una causa común de deficiencia visual en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa.¹ Afecta a hasta 7.1% de la población diabética latina, de ascendencia predominantemente mexicana, en los Estados Unidos² En nuestro país la serie más extensa reporta una prevalencia de 5.8% en pacientes diabéticos.³

En el EMCS la permeabilidad anormal aumenta el grosor macular y afecta la función visual; se han descrito dos patrones angiográficos de fuga vascular: focal y difuso, que inducen engrosamientos de diferente magnitud.⁴

En el estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética [*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)], el riesgo de pérdida visual moderada (reducción de 3 o más líneas en la escala logarítmica de agudeza visual) asociado a EMCS que afecta el centro de la mácula fue 32% en un periodo de 3 años.⁵

La tomografía de coherencia óptica (TCO) es una técnica no invasiva que integra imágenes de la retina con luz de onda corta.⁶ El mapa rápido macular de la TCO usa 6 líneas de rastreo de 6 mm que pasan a través del centro macular y mide el grosor retiniano en 768 puntos.⁷

El grosor del punto central (GPC) (*center point thickness*, de acuerdo con *The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*) se refiere al grosor en el punto de intersección de los 6 rastreos; el grosor del subcampo central (*central subfield mean thickness*) se refiere al promedio de grosor en un círculo de 1 mm de diámetro concéntrico al punto central.⁸ En norteamericanos sanos el promedio del grosor del subcampo central (GSC) es $212 \pm 20 \mu\text{m}$ y el promedio del grosor del punto central (GPC) es $182 \pm 23 \mu\text{m}$.⁹

La TCO mide el grosor macular de manera cuantitativa y reproducible, esto ayuda a evaluar el EMCS¹⁰⁻¹³ pero su diagnóstico es clínico. Brown et al. compararon la biomicroscopia con la TCO para detectar edema macular y encontraron que la primera tenía baja sensibilidad para identificar un GPC entre 200 y 300 μm , pero que los hallazgos de ambas eran consistentes cuando el GPC era $< 200 \mu\text{m}$ o $> 300 \mu\text{m}$.¹⁴

El concepto “edema macular subclínico” se propuso originalmente para pacientes con un engrosamiento retiniano hasta 50% por arriba del valor normal del GSC (200-300 μm).¹⁴ Actualmente refiere a un GSC entre 225 y 299 μm sin datos clínicos de EMCS.¹⁵

El GSC en ojos con EMCS, en reportes internacionales, varía entre 225 y 359.97 μm .¹⁶⁻¹⁹ En estudios previos de nuestra población el GSC promedio en ojos con EMCS y filtración focal fue $236 \pm 61 \mu\text{m}$ ²⁰ y, en diabéticos sin retinopatía, el promedio de GSC fue $188.7 \pm 11.9 \mu\text{m}$; el de GPC $157.6 \pm 17 \mu\text{m}$.²¹

La diferencia del GSC entre ojos sin edema en nuestra población y la referencia norteamericana incluye a un grupo de pacientes con GSC dentro del rango considerado internacionalmente como subclínico ($\leq 300 \mu\text{m}$) y que supera el valor normal de nuestra población.

Se realizó un estudio para identificar la distribución del GSC en ojos con EMCS, de acuerdo con el tipo angiográfico, y para determinar su valor esperado en diabéticos atendidos en un hospital general. Adicionalmente, se identificó la proporción de ojos con EMCS en que podría omitirse el diagnóstico si únicamente se empleara la referencia internacional de TCO para detectar edema macular clínico ($> 300 \mu\text{m}$).

Material y métodos. Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal, ambispectivo y abierto. Se evaluaron pacientes diabéticos con EMCS atendidos, entre enero 2006 y junio 2007, en un hospital general de la Ciudad de México. El estudio se efectuó del 1 septiembre 2006 al 1 marzo 2009; se adhirió a los principios de la declaración de Helsinki y fue aprobado por la comisión de Investigación y Ética en Investigación del hospital.

Se incluyeron diabéticos tipo 2 con EMCS, de cualquier sexo, edad de 40-80 años, con cualquier duración de la diabetes, cualquier grado de retinopatía, y que contaran antes del tratamiento con un estudio de fluorangiografía y un mapa rápido macular de 6 mm de adecuada calidad. Se excluyeron los pacientes con uveítis, tracción del vítreo o engrosamiento del vítreo posterior, cualquier otra retinopatía o cuyo mapa rápido macular tuviera errores de medición.

El EMCS se diagnosticó por el especialista en retina utilizando un lente de contacto y biomicroscopia bajo midriasis, de acuerdo con cualquiera de los criterios del ETDRS: 1) Engrosamiento retiniano hasta a 500 μm del centro foveal. 2) Exudados hasta a 500 μm del centro foveal si se acompañaban de engrosamiento de la retina adyacente. 3) Una zona o zonas de engrosamiento mayor que un área de disco, localizada a menos de un diámetro de disco del centro foveal.⁵

El tipo angiográfico se clasificó como monofocal (una zona de fuga en fases tempranas), multifocal (múltiples zonas de fuga en fases tempranas) o difuso (zonas no identificables de fuga en fases tempranas, con fuga abundante en fases intermedias o tardías).⁴

Se obtuvo un mapa rápido macular de 6 mm antes de la fotocoagulación en los ojos evaluados el día del tratamiento de acuerdo con el siguiente procedimiento estandarizado: inclusión del equivalente esférico y eje anteroposterior, optimización del eje z y de la polarización. Todos los mapas se obtuvieron bajo midriasis ≥ 6 mm y la fotografía se tomó con *flash*, entre las 9:00 y 11:00 h; se utilizó una estrategia de adquisición para ojos con iris oscuro.

Mapas se obtuvieron con equipo de TCO Stratus (Zeiss, Dublin CA) por un solo investigador. Se consideró como error de medición a cualquier desviación de la línea de la TCO con respecto al límite real de la retina.²²

Las variables en estudio fue GSC (de acuerdo con *The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*)⁸ que se midió en μm tal y como se obtiene por el mapa rápido macular de la TCO Stratus. Adicionalmente se midieron el GPC en μm y el volumen macular en mm^3 .

Se identificaron las proporciones de ojos con filtración monofocal (grupo 1), multifocal (grupo 2) y difusa (grupo 3); además se identificaron los promedios e intervalos de confianza de 95% del GSC, GPC y del volumen macular para cada grupo.

Se identificó en la muestra y en cada grupo la proporción e IC 95% de los ojos con edema central definido como un GSC que superaba por más de dos desviaciones estándar al promedio encontrado en diabéticos sin retinopatía de la población estudiada ($\text{GSC } 188.7 \pm 11.9 \mu\text{m}$).²⁰ Adicionalmente se identificó la proporción de ojos con $\text{GSC} \leq 300 \mu\text{m}$ y $< 225 \mu\text{m}$.

Se compararon los promedios de GSC de la muestra y de cada grupo con los reportados previamente en ojos con EMCS mediante t de Student para medias independientes. Dado que la evaluación tuvo como objetivo ayudar en la detección del EMCS *a posteriori* se identificó el valor esperado. El valor esperado se calculó como un promedio ponderado y se obtuvo mediante la suma de los productos del promedio de cada variable en cada grupo, multiplicada por la proporción que el grupo representaba del total de la muestra.

Un sólo investigador, independiente del que evaluó clínicamente a los pacientes y obtuvo los mapas rápidos maculares, realizó el análisis estadístico y calculó el valor esperado. Los datos se capturaron y analizaron con el programa SPSS 19.

Resultados

Se evaluaron 93 pacientes (edad promedio 60.9 años, desviación estándar [DE] ± 8.5), 57 eran del sexo femenino (61.3%); la duración promedio de la diabetes fue 16 años ($\text{DE} \pm 7.2$). Veintitrés pacientes recibían insulina (24.7%), el resto era tratado con fármacos hipoglucemiantes por vía oral. Cincuenta y seis pacientes padecían hipertensión arterial sistémica (60.2%) y 39 (41.9%) eran tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Cincuenta y seis ojos tenían retinopatía diabética no proliferativa (60.9%): 2 leve (2.2%), 50 moderada (53.8%) y 4 severa (4.3%); 36 ojos tenían retinopatía diabética proliferativa (38.7%); sesenta ojos presentaron edema central (64.5%, IC 95% 54.8 a 74.2).

Cuarenta y un ojos correspondieron al grupo 1 (44.1%, IC 95% 34-54.2), 31 al grupo 2 (33.3%, IC 95% 23.7-42.9) y 21 al grupo 3 (22.6%, IC 95% 14.1-31.1). El promedio del GSC fue $210.63 \mu\text{m}$ en el grupo 1 ($\text{DE} \pm 32.4 p = 0.8$), $279.6 \mu\text{m}$ en el grupo 2 ($\text{DE} \pm 115.7 p = 0.03$) y $327.1 \mu\text{m}$ en el grupo 3 ($\text{DE} \pm 130.2$).

El promedio del GPC fue $178.2 \mu\text{m}$ en el grupo 1 ($\text{DE} \pm 31.8$), $252.7 \mu\text{m}$ en el grupo 2 ($\text{DE} \pm 127.8$) y $305.3 \mu\text{m}$ en el grupo 3 ($\text{DE} \pm 138.0$). El promedio del volumen macular fue 7.85 mm^3 en el grupo 1 ($\text{DE} \pm 0.73$), 8.71 mm^3 en el grupo 2 ($\text{DE} \pm 1.35$) y 9.55 mm^3 en el grupo 3 ($\text{DE} \pm 1.65$, cuadro I).

La comparación de los promedios en las variables mostró que los valores del grupo 1 fueron significativamente menores que los de los grupos 2 y 3; no existió diferencia significativa entre los promedios de las variables de los grupos 2 y 3 (cuadro II).

El edema central afectó 19 ojos del grupo 1 (46.3%), 24 ojos del grupo 2 (77.4%) y 17 ojos del grupo 3 (81%). Quince ojos del grupo 1 (36.6%), 20 del grupo 2 (64.5%) y 16 del grupo 3 (76.2%) tenían un GPC mayor que 2 desviaciones estándar del normal.

Veintidós ojos no tenían edema central en el grupo 1; 7 en el grupo 2 y 4 en el grupo 3, que representaron 35.5% de la muestra (IC 95% 25.8-42.5); nueve ojos más tenían edema central pero su GSC era $< 225 \mu\text{m}$. En total 42 ojos se encontraban dentro del rango de GSC considerado normal (45.2%, IC 95% 35-55.3).

El promedio de GSC en el grupo 1 fue menor que el reportado por estudios de ojos con edema clínicamente significativo^{17,19,20} y por un estudio de edema macular subclínico²³ (cuadro III). Setenta y cuatro ojos (79.6%) tuvieron un $\text{GSC} \leq 300 \mu\text{m}$ (IC 95% 71.4-87.8). Treinta y dos ojos se encontraron dentro del rango considerado subclínico (34.4%, IC 95% 24.8-44.1) (cuadro IV). El valor esperado de GSC para todos los tipos de EMCS fue $259.9 \mu\text{m}$ (figura 1), el de GPC $231.7 \mu\text{m}$ y el del volumen macular 8.52 mm^3 .

Discusión

En cerca de 80% de los ojos de la muestra el GSC no alcanzó $300 \mu\text{m}$; únicamente en el grupo 3 el promedio rebasó este valor. El valor esperado del GSC en ojos con EMCS ($259.9 \mu\text{m}$) superó a las referencias de ojos sin edema: por 23% a la norteamericana⁹ y por 38% a la de la población estudiada.²²

La proporción de edema monofocal en la muestra (42%) contribuyó a que el valor esperado fuera bajo; en conjunto la proporción de ojos con edema focal fue 77.4%, mayor que la reportada por Kang et al. (57.5%).²⁴ La distribución del tipo angiográfico refleja las características de los pacientes atendidos en el hospital donde se realizó el estudio: en él se evalúa cualquier paciente diabético y no sólo los casos complicados que habitualmente se referirían; esta distribución podría ser semejante en hospitales generales que atienden al mismo tipo de pacientes.

Otro aspecto que influyó sobre el valor esperado del GSC fue la proporción de afección central en cada grupo: 46.3% en el grupo 1, 77.4% en el 2 y 81% en el 3; por la distribución del tipo angiográfico sólo 64.5% de la muestra tuvo afección central.

El GSC en 45.2% de la muestra correspondió a un valor que en ausencia de características de EMCS se consideraría

Cuadro I. Promedio e intervalos de confianza (IC 95%) para cada una de las variables en los grupos

| | Variable | Grupo 1 (n = 41) | Grupo 2 (n = 31) | Grupo 3 (n = 21) |
|-----------------|----------|---------------------|---------------------|---------------------|
| GSC | Promedio | 210.6 ± 32.4 | 279.7 ± 115.8 | 327.1 ± 130.2 |
| | IC 95% | 204 a 217.2 | 256.1 a 303.2 | 300.7 a 353.6 |
| GPC | Promedio | 178.2 ± 31.8 | 252.7 ± 127.8 | 305.3 ± 138 |
| | IC 95% | 171.7 a 184.6 | 226.8 a 278.7 | 277.3 a 333.4 |
| Volumen macular | Promedio | 7.85 ± 0.73 | 8.71 ± 1.35 | 9.55 ± 1.65 |
| | IC 95% | 7.7 a 8 | 8.44 a 8.98 | 9.21 a 9.89 |

GSC = grosor del subcampo central; GPC = grosor del punto central.

Cuadro II. Comparación del promedio de las variables entre grupos

| GSC | p |
|---------------------|---------|
| Grupo 1 vs. Grupo 2 | 0.007* |
| Grupo 1 vs. Grupo 3 | <0.001* |
| Grupo 2 vs. Grupo 3 | 0.17 |
| GPC | |
| Grupo 1 vs. Grupo 2 | 0.007* |
| Grupo 1 vs. Grupo 3 | <0.001* |
| Grupo 2 vs. Grupo 3 | 0.16 |
| Volumen macular | |
| Grupo 1 vs. Grupo 2 | 0.009* |
| Grupo 1 vs. Grupo 3 | <0.001* |
| Grupo 2 vs. Grupo 3 | 0.04* |

*Diferencia estadísticamente significativa, ANOVA , prueba post hoc HSD de Tukey.

GSC = grosor del subcampo central; GPC = grosor del punto central.

normal, en 34.4% a uno que se consideraría edema subclínico según la referencia de Chan et al.⁹

El porcentaje de grosor retiniano en que el promedio de GSC superó la referencia norteamericana sin edema varió con el grupo: 12% en el grupo 1, 48% en el 2 y 73% en el 3. Los intervalos de confianza para promedios fueron excluyentes entre el edema monofocal y el multifocal, pero se superpusieron entre el edema multifocal y el difuso; este patrón señala que el tipo angiográfico de filtración más comúnmente encontrado genera, consistentemente, un engrosamiento de menor magnitud que los tipos de filtración restantes.

El valor esperado en ojos de nuestra población con EMCS no difirió del promedio encontrado por Bhavsar et al. en ojos con edema no significativo y GSC entre 200 y 300 µm (248.7 µm),²³ ni de la mediana encontrada por Danis et al. en pacientes con EMCS (275 µm);²⁵ tampoco difirió del promedio reportado por Fernández et al. en pacientes mexicanos con EMCS,²⁰ aunque el GSC del grupo 1 fue menor ($p < 0.05$).

Se ha considerado al GSC como el parámetro de la TCO con mayor utilidad para detectar edema macular²⁶ pero es

Cuadro III. Comparación del promedio del grosor del subcampo central en la muestra con los reportados

| Grupo | 236 ± 61 (n = 26) ²⁰ | 248.7 ± 46.3 (n = 52) ²³ | 265.16 ± 83.44 (n = 25) ¹⁷ | 359.97 ± 105.84 (n = 30) ¹⁹ |
|-------------------|------------------------------------|--|--|---|
| 1 (210.63 ± 32.4) | 0.03* | <0.001* | <0.001* | <0.001* |
| 2 (279.6 ± 115.7) | 0.089 | 0.090 | 0.60 | 0.006* |
| 3 (327.1 ± 130.2) | 0.003* | <0.001* | 0.057 | 0.32 |
| Muestra 259.95 µm | 0.26 | 0.46 | 0.81 | <0.001* |

*Diferencia estadísticamente significativa, t de Student.

Cuadro IV. Distribución del grosor del subcampo central en la muestra

| | Grupo 1 | | Grupo 2 | | Grupo 3 | | Total | |
|---------|---------|------|---------|------|---------|------|-------|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| >300 µm | 0 | 0 | 9 | 29 | 12 | 57.2 | 21 | 22.6 |
| ≤300 µm | 14 | 34.1 | 12 | 38.7 | 4 | 19 | 30 | 32.2 |
| <225 µm | 5 | 12.2 | 3 | 9.7 | 1 | 4.8 | 9 | 9.7 |
| <212 µm | 22 | 53.7 | 7 | 22.6 | 4 | 19 | 33 | 35.5 |
| Total | 41 | 44.1 | 31 | 33.3 | 21 | 22.6 | 93 | 100 |

Proporción de ojos con grosor del subcampo central menor al considerado normal (212 µm), menor al considerado subclínico (225 µm), menor al considerado detectable clínicamente (≤ 300 µm) y en el rango considerado detectable clínicamente (> 300 µm).

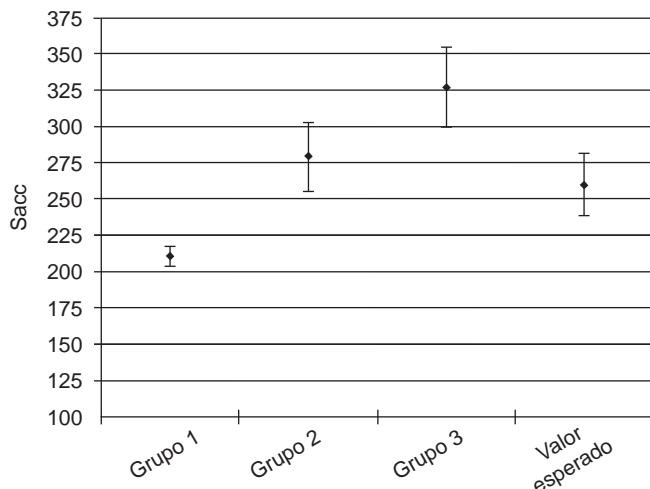


Figura 1. Promedio del grosor del subcampo central en los diferentes grupos angiográficos de edema y valor esperado del grosor del subcampo central. El valor esperado del grosor del subcampo central fue menor que el punto de corte reconocido internacionalmente con mayor sensibilidad para detectar engrosamiento foveal (300 µm). El promedio y los intervalos de confianza (95%) del grosor del subcampo central en ojos con edema monofocal fueron inferiores a los valores de referencia internacional en ojos considerados como normales (225 µm).

una medición que identifica la afección central y solo un criterio de diagnóstico del EMCS incluye esa característica. Los ojos con los dos criterios restantes del ETDRS también tienen riesgo de pérdida visual moderada aunque su GSC sea normal.

El estudio no tuvo un grupo control pero los valores del GSC fueron consistentemente bajos, lo cual representa el patrón más que la excepción; los estudios que han comparado el promedio del GSC macular en ojos sin edema macular de distintos grupos étnicos han identificado diferencias

significativas entre ellos.²⁷⁻²⁹ Un GSC basal menor podría explicar las diferencias de grosor encontradas en ojos con EMCS con respecto a las referencias internacionales, pero ese no fue el objetivo del estudio sino identificar el rango de GSC en ojos con EMCS, de la población evaluada, mediante una medición estandarizada.

Las diferencias del GSC en diabéticos mexicanos con EMCS respecto al estándar norteamericano hacen indispensable usar referencias locales como lo sugirió un estudio británico;³⁰ emplear el punto de corte de GSC > 225 µm sin signos clínicos para determinar que un ojo tiene edema subclínico sería inadecuado ya que todos los ojos con EMCS sin afección central y 15% de los que la presentaron tuvieron un GSC menor a ese valor.

Además del subdiagnóstico, reducir el GSC por abajo de 225 µm en nuestra población no significaría que el EMCS ha remitido, por lo que los pacientes todavía podrían tener riesgo de desarrollar pérdida visual moderada, lo cual trata de prevenirse con el tratamiento.

El diagnóstico del EMCS se integra clínicamente y se complementa con estudios de imagen como la TCO. Para agregar valor a la reproducibilidad de esta herramienta debe identificarse la distribución de sus variables, en los pacientes diagnosticados clínicamente en cada población, y robustecerse con la medición simultánea de ellas para evaluar adecuadamente a todos los pacientes con riesgo de pérdida visual.

Conclusiones

El valor esperado del GSC en ojos con edema macular clínicamente significativo, en la población estudiada, fue 259.95 µm; este valor se situó en el rango que, en ausencia de características de EMCS, se considera internacionalmente como subclínico. El empleo exclusivo del punto de corte

por TCO para detectar edema macular ($> 300 \mu\text{m}$) omitiría el diagnóstico en casi 80% de los ojos con riesgo de pérdida visual moderada, por lo que no debe reemplazar a la evaluación clínica para integrar el diagnóstico.

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, Choudhury F, Klein R, Chung J, Torres M, Azen SP. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy and macular edema: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2010;149:752-761.
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. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32.
5. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806.
6. Voo I, Mavrofrides EC, Puliafito CA. Clinical applications of optical coherence tomography for the diagnosis and management of macular diseases. *Ophthalmol Clin North Am* 2004;17:21-31.
7. 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.
8. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Bressler NM, Bressler S, 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.e1.
9. 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.
10. Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, Rapizzi E, Menchini U, Bandello F, et al. Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: a systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4963-4973.
11. 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.
12. Goebel W, Franke R. Retinal thickness in diabetic retinopathy: comparison of optical coherence tomography, the retinal thickness analyzer, and fundus photography. *Retina* 2006;26:49-57.
13. Alasif T, Keane PA, Updike JF, Dustin L, Ouyang Y, Walsh AC, et al. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:2379-2386.
14. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP, DiBernardo C, Bressler NM. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2004;122:330-335.
15. Browning DJ, Fraser CM. The predictive value of patient and eye characteristics on the course of subclinical diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008;145:149-154.e3.
16. 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 clinically significant diabetic macular edema. *Retina* 2009;29:613-617.
17. Kim NR, Kim YJ, Chin HS, Moon YS. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macular oedema: prediction of visual outcome after focal laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 2009;93:901-905.
18. Browning DJ, Miller KM, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Davis MD, et al. The course of response to focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Retina* 2009;29:1436-1443.
19. Lammer J, Scholda C, Prünke C, Benesch T, Schmidt-Erfurth U, Bolz M. Retinal thickness and volume measurements in diabetic macular edema: a comparison of four optical coherence tomography systems. *Retina* 2011;31:48-55.
20. Fernández-Muñoz EL, Leiazola-Fernández C, Quiroz-Mercado H. Correlación morfológica y funcional en edema macular diabético. *Rev Mex Oftalmol* 2007;81:65-70.
21. Lima-Gómez V, Osornio-Castro NA. Comparación del grosor retiniano en diabéticos sin retinopatía, con y sin fondo coroideo. *Rev Mex Oftalmol* 2006;80:301-305.
22. 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.
23. Bhavsar KV, Subramanian ML. Risk factors for progression of sub-clinical diabetic macular oedema. *B J Ophthalmol* 2011;95 (in press).
24. Kang SW, Park CY, Ham DI. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;137:313-322.
25. Danis RP, Scott IU, Quin H, Altawee MM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Association of fluorescein angiographic features with visual acuity and with optical coherence tomographic and stereoscopic color fundus photographic features of diabetic macular edema in a randomized clinical trial. *Retina* 2010;30:1627-1637.
26. Muquit MMK, Gray JCB, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, et al. Barely visible 10-millisecond Pascal laser photocoagulation for diabetic macular edema: observations of clinical effect and burn localization. *Am J Ophthalmol* 2010;149:979-986.
27. Asefzadeh B, Cavallerano AA, Fisch BM. Racial differences in macular thickness in healthy eyes. *Optom Vis Sci* 2007;84:941-945.
28. 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.
29. Kashani AH, Zimmer-Galer IE, Shah SM, Dustin L, Do DV, Elliot D, et al. Retinal thickness analysis by race, gender and age using Stratus OCT. *Am J Ophthalmol* 2010;149:496-502.
30. 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.