

Guía para el diagnóstico y el tratamiento del edema macular diabético en derechohabientes del ISSSTE

RESUMEN

Debido al impacto que la retinopatía diabética tiene sobre las personas en edad laboral el enfoque de un tratamiento adecuado a largo plazo se ha evaluado con base en estudios multicéntricos. Teniendo en cuenta las particularidades de los pacientes mexicanos, expertos médicos del ISSSTE llegaron a un acuerdo sobre el mejor tratamiento y seguimiento de los procedimientos para los pacientes con edema macular diabético, la principal causa de pérdida de visión moderada para estos pacientes. Se concluyó que el mejor curso de tratamiento para el paciente y la institución es un esquema de carga del antiangiogénico ranibizumab, seguido de evaluaciones mensuales para considerar retratamiento.

Palabras clave: retinopatía diabética, edema macular diabético, factor de crecimiento vascular endotelial, antiangiogénico.

Guide to diagnosis and treatment of diabetic macular edema at ISSSTE

ABSTRACT

Due to the impact that diabetic retinopathy has on working age people, the approach of a suitable long-term treatment has been evaluated based on multicenter studies. Taking into consideration the particularities of Mexican patients, ISSSTE medical experts reached an agreement on the best treatment and monitoring procedures for patients with diabetic macular edema, a leading cause of moderate vision loss for these patients. Therefore, it was concluded that the best course of treatment for both the patient and the institution is with a charging base of the antiangiogenic ranibizumab followed by monthly evaluations to consider retreatment.

Key words: Diabetic retinopathy, diabetic macular edema, vascular endothelial growth factor, antiangiogenic.

¹Leonor Hernández-Salazar, ²Sergio Aranda-Serna, ³Luis P Orozco-Gómez, ⁴Óscar Aragón-Harrison, ⁵Carlos Azuara-Azuara, ⁶Jesús Bracamontes-Barragán, ⁷Alberto Collado-Solórzano, ⁸Jaime F Dávila-Villarreal, ⁹Lesley Farrell-González, ¹⁰Vanessa Flores-Perezo, ¹¹Jesús García-Rico, ¹²Carlos Garza-Karren, ¹³Mayra S Méndez-Medina, ¹⁴Moisés A Nuño-Suárez, ¹⁵Lorena Ortega-Villalobos, ¹⁶Efraín Orozco-Nieto, ¹⁷José C Ramírez-Ramos, ¹⁸Carolina Rojas-Cruz, ¹⁹Jaqueleine Romero-Ayala, ²⁰Laura A Rubio-Quintero, ²¹Alejandra Ruiz-Franco, ²²Mizraim Morales-Mendoza, ²³Nicolás Saab-De Santiago, ²⁴Josefina F Sánchez-Galeana, ²⁵Eduardo Vázquez-Jiménez, ²⁶Irma Zamudio-Balderrama, ²⁷Jaime A Zapata-Gómez

¹⁻³CMN 20 Noviembre. ⁴Hospital Regional Cárdenas de la Vega Culiacán, Sinaloa. ^{5,8,12}Hospital Regional Monterrey, Nuevo León. ^{6,26}Hospital General Fray Junípero Serra Tijuana, Baja California. ^{7,22}Hospital General de Veracruz. ^{9,13}Hospital Regional Tipo B de Alta Especialidad Bicentenario de la Independencia. ^{10,11}Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos. ¹⁴Hospital Regional Valentín Gómez Farías. ¹⁵Hospital Regional 1° de Octubre. ^{16,25}Hospital Regional León, Gto. ¹⁷Hospital General de Toluca. ^{18,21}Hospital Regional General Ignacio Zaragoza. ¹⁹Hospital General La Paz, Baja California. ²⁰Hospital Regional Mérida, Yucatán ²³Hospital General Lázaro Cárdenas, Chihuahua. ²⁴Hospital General Belisario Domínguez Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. ²⁷Clínica Hospital Tuxpan, Veracruz.

Recibido: 15 mayo 2015

Aceptado: 10 agosto 2015

Correspondencia: Dra. Leonor Hernández Salazar
Félix Cuevas 540
CP 03229 México, D.F.
Tel.: 52003508
leo0205@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Hernández-Salazar L, Aranda-Serna S, Orozco-Gómez LP, Aragón-Harrison O, Azuara-Azuara C, Bracamontes-Barragán J y col. Guía para el diagnóstico y el tratamiento del edema macular diabético en derechohabientes del ISSSTE. Rev Esp Med Quir 2015;20:321-327.

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética es la principal causa de pérdida visual en individuos en edad laboral y la causa más importante de pérdida visual moderada en dichos individuos es el desarrollo de edema macular diabético.¹

El edema macular diabético se produce por la salida de plasma y elementos sanguíneos a través del endotelio vascular que afectan la retina central o área macular y causa engrosamiento por el exceso de fluido intersticial; el fluido provoca disrupción en el flujo iónico y el engrosamiento del área macular provoca estrechamiento y distorsión neuronal. Todos estos cambios anatómicos y funcionales inducen reducción de la agudeza visual que, tratada a tiempo, puede ser reversible pero si no es atendida a tiempo ocasiona muerte celular y pérdida visual permanente.²

Además de una historia clínica completa se debe realizar una exploración oftalmológica que incluye evaluación de la agudeza visual, toma de presión intraocular, revisión del segmento anterior y, por supuesto, exploración de la retina. La fuga de plasma en pacientes con edema macular diabético se observa más claramente mediante angiografía con fluoresceína y puede apreciarse como focal, difusa, quística o isquémica. Para complementar dicha exploración y tener un diagnóstico más preciso actualmente contamos con la tomografía de coherencia óptica mediante la cual se evalúa cada una de las capas de la retina y se obtiene el grosor (en micras) y el volumen del área macular de manera muy precisa y reproducible.³

El tratamiento con láser era el procedimiento de elección para el edema macular diabético. Reducía el riesgo de pérdida visual moderada en aproximadamente 50% de los pacientes pero sólo en 3% de los ojos mejoraba la visión

(<3 líneas) y una proporción sustancial eran no respondedores; por ello fue necesario buscar un tratamiento efectivo que no sólo estabilizara la agudeza visual sino que la mejorara y mantuviera dicha mejoría a largo plazo, siendo a la vez seguro para los pacientes.⁴ Existe una gran variedad de citocinas inflamatorias, incluido el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés), involucradas en el desarrollo y progresión del edema macular diabético, este factor promueve la neovascularización y la fuga de plasma, por lo que su inhibición es una alternativa para el tratamiento del edema macular. El ranibizumab es el fragmento Fab de un anticuerpo humanizado que bloquea con alta afinidad la isoforma A de dicho factor; se aplica de manera intravítreo. Existen diversos estudios que comprueban la efectividad y seguridad de ranibizumab en el tratamiento del edema macular diabético, entre ellos READ-1,² READ-2,⁵ RESOLVE,⁶ DRCR.⁷ Sin embargo, los pacientes participantes en los estudios multicéntricos son muy diferentes a los pacientes mexicanos: el cuidado de la diabetes y la respuesta al tratamiento son variables, por lo que extraer los resultados de los estudios multicéntricos a los pacientes mexicanos es difícil. Por este motivo se decidió realizar una reunión de expertos médicos oftalmólogos y retinólogos para determinar las guías de tratamiento en pacientes atendidos en el ISSSTE.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una reunión de médicos oftalmólogos y expertos médicos con alta especialidad en retina y vítreo adscritos a diferentes hospitales pertenecientes al ISSSTE. Previamente les fue enviada la literatura disponible sobre estudios multicéntricos relativos al tratamiento del edema macular diabético con antiangiogénicos para después realizar una discusión y llegar a un consenso.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El objetivo principal de la reunión fue normar la conducta intrainstitucional en relación con el manejo de los pacientes con edema macular diabético atendidos en el ISSSTE mediante un algoritmo propio de la institución que considerara el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento. Llegar a un consenso a nivel nacional buscando la mejor opción terapéutica tanto para el paciente como para la institución.

Dentro de los puntos iniciales de discusión, se consideró sumamente importante la referencia temprana de los pacientes de sus clínicas a los hospitales regionales o hacia el Centro Médico Nacional para atender, de manera oportuna, las complicaciones de la retinopatía diabética y entre ellas, por supuesto, el edema macular. Se consideró, además, que existen grandes retos diagnósticos ya que no se realizan los procedimientos necesarios para el diagnóstico oportuno en las clínicas de primer contacto.

A pesar de no contar con datos epidemiológicos precisos se sabe que el edema macular diabético es la principal causa de pérdida visual en retinopatía diabética. Existen, aproximadamente, 13 millones de personas en México con diagnóstico de diabetes mellitus, 461 mil tienen edema macular y de estos un gran porcentaje se encuentra en edad productiva. En el ISSSTE se atiende a 13% de la población nacional diabética, lo que corresponde aproximadamente a 41 mil pacientes. De acuerdo con la Asociación Americana de Oftalmología se recomendaron los siguientes estándares de seguimiento oftalmológico en pacientes diabéticos:⁸ tipo 1) revisión anual a partir de los 5 años del diagnóstico; tipo 2) revisión anual a partir del diagnóstico.

También se consideró muy importante educar a los pacientes acerca de su autocuidado (control metabólico) porque eso puede incrementar o disminuir el riesgo de desarrollar más complica-

ciones de la retinopatía diabética. El tiempo de duración de la diabetes es el principal factor de riesgo ya que la aparición de la retinopatía está estrechamente relacionada con éste. Después de 15 años de diabetes 97.5% de los pacientes con diabetes tipo I y 77.8% de los pacientes con diabetes tipo II padece algún grado de retinopatía. El control metabólico es de crucial importancia para prevenir la aparición o para disminuir la progresión de la retinopatía y del edema macular diabéticos. Según el *Diabetes Control and Complications Trial* el control intensivo de la glucemia reduce el riesgo de desarrollar retinopatía en 76% y retarda su progresión en 54%. La hiperlipidemia está asociada con la presencia y severidad de exudados cárreos en la retinopatía diabética, así como con el edema macular. La corrección de las dislipidemias disminuye el riesgo de pérdida de agudeza visual. La hipertensión arterial sistémica está asociada con mayor riesgo de progresión del edema macular y de la retinopatía diabética cuando no está controlada en forma crónica. La nefropatía tiene un efecto adverso en la retinopatía diabética. Los diabéticos tipo I con microalbuminuria tienen tres veces más probabilidades de tener retinopatías proliferativas.⁹

Una vez que el paciente es enviado al Hospital Regional correspondiente, o al Centro Médico Nacional con su formato SM1-17, deberá ser sometido a una evaluación oftalmológica que incluirá historia clínica completa, evaluación de la agudeza visual (cartilla de Snellen o del *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Study*), toma de presión intraocular, valoración de segmento anterior y exploración del fondo del ojo bajo midriasis farmacológica para la evaluación correcta de la retina. De acuerdo con la exploración previa se determinará el estado clínico del paciente y se procederá a clasificar clínicamente el edema macular. Para la clasificación se consideraron las clasificaciones del ETDRS¹⁰ y la Escala Internacional de Severidad del edema macular diabético¹¹ (Cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificaciones clínicas del edema macular diabético

Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Study	Escala internacional de severidad del edema macular
1. Engrosamiento de la retina localizado a < 500 µm del centro de la mácula	1. Edema macular aparentemente ausente (no hay engrosamiento retiniano ni exudados duros en el polo posterior).
2. Exudados duros con engrosamiento de la retina adyacente localizados a < 500 µm del centro de la mácula.	2. Edema macular aparentemente presente (engrosamiento retiniano y exudados duros en el polo posterior).
3. Engrosamiento de la retina mayor o igual a un área de disco localizado a menos de un diámetro de disco del centro de la mácula.	3. Edema macular: - Leve (engrosamiento o exudados lejos del centro de la mácula). - Moderado (engrosamiento o exudados próximos al centro de la mácula sin afectar el centro). - Severo (engrosamiento o exudados que afectan el centro de la mácula).

Una vez establecido el diagnóstico clínico el paciente será sometido a exámenes paraclínicos de gran importancia pronóstica para el tratamiento: angiografía con fluoresceína y tomografía de coherencia óptica. La angiografía con fluoresceína se realizará a pacientes que no sean alérgicos al medio de contraste y cuya función renal no se encuentre muy deteriorada, ésta permite apreciar la filtración capilar que se produce en la retinopatía diabética. Según la filtración se clasifica al edema macular como focal o difuso. El focal es el que se produce por la filtración de uno o de algunos escasos microaneurismas o lesiones capilares, fácilmente identificables. El edema macular difuso es el que se produce por una afectación capilar más extensa, a menudo distribuida en forma dispersa en el área macular, cuya imagen no permite individualizar él o los orígenes de la filtración. El edema macular difuso se asocia a menudo con la producción de quistes retinianos en la mácula generando el tercer tipo de edema: edema macular quístico.¹²

La angiografía con fluoresceína puede identificar isquemia capilar en la fóvea o incluso en toda el área macular, explicando la pérdida visual severa, o bien una falta de respuesta al tratamiento; este tipo de edema sería isquémico¹³ (Figura 1).

La tomografía de coherencia óptica provee imágenes de alta resolución de interfase vitreoretiniana, retina neurosensorial y espacio subretiniano. Se utiliza para saber el grosor retiniano, vigilar el edema macular diabético e identificar tracción vitreomacular, así como identificar otro tipo de enfermedades que desarrollan edema macular. Los estudios multicéntricos de tratamiento con antifactor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) utilizan la tomografía de coherencia óptica para dar seguimiento a los pacientes; en la práctica clínica se utiliza para tomar decisiones terapéuticas, como la necesidad de reaplicación del anti-VEGF, el cambio de terapia, necesidad de aplicación de láser e incluso considerar la realización de vitrectomía^{14,15} (Figura 2).

Se consideró ideal que, al momento del tratamiento, el paciente tenga cifras de glucosa

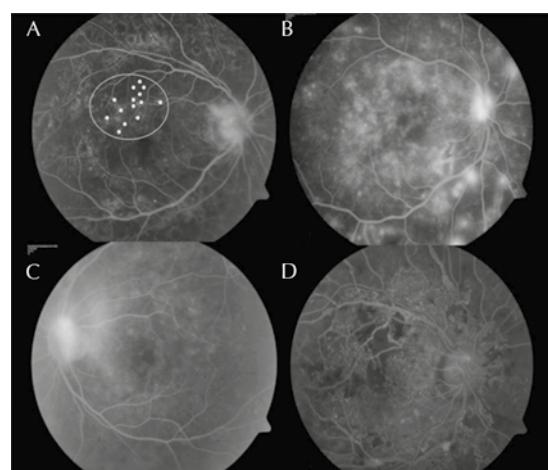


Figura 1. Tipos de edema macular mediante angiografía con fluoresceína: **A)** focal; **B)** difuso; **C)** quístico y **D)** isquémico.

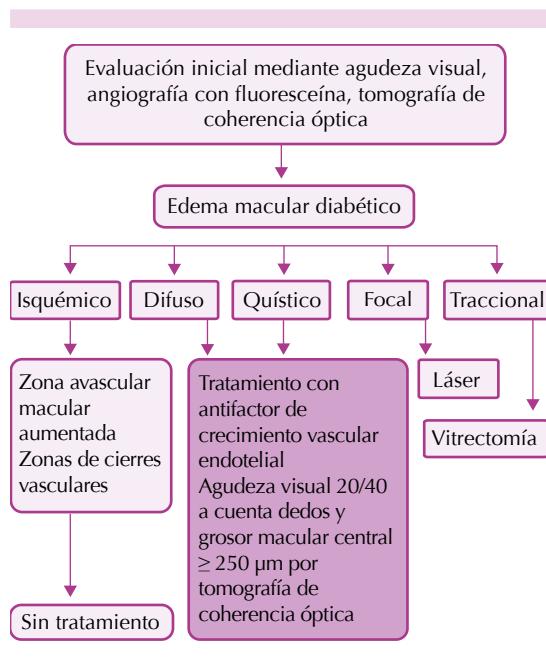


Figura 2. Tipo de edema macular diabético y tratamientos sugeridos.

≤ 200 mg/dL y cifras de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) ≤ 12%; estas cifras de HbA_{1c} fueron utilizadas en el estudio DRCR⁷ y, a pesar de ser elevadas, los pacientes presentaron buena respuesta al tratamiento. Pero si el paciente presenta cifras mayores a las mencionadas se aplicará el tratamiento a consideración del médico tratante.

Si al paciente en estudio se le diagnostica edema macular diabético del tipo difuso o quístico y cumple con los siguientes criterios: agudeza visual de 20/40 a cuenta dedos y grosor macular central ≥ 250 µm por tomografía de coherencia óptica, será candidato a la aplicación de antiangiogénico intravítreo (ranibizumab), previa firma de consentimiento informado. Este consentimiento deberá incluir las posibilidades de beneficio y de fracaso, así como las posibles complicaciones del tratamiento, también deberá ser firmado por 2 testigos y contar con un apartado para la revocación del mismo en caso

de que el paciente decidiera no continuar con el tratamiento. Consideramos importante que el paciente se comprometa a tener un mejor cuidado de su diabetes y enfermedades concomitantes para lograr la mayor ganancia visual posible, por lo que probablemente se debería incluir este compromiso en un apartado del consentimiento informado, o bien por separado en una carta compromiso específica.

Algunos metanálisis reportan que los pacientes con edema macular diabético tratados con ranibizumab ganan +3 líneas de visión en comparación con el láser¹⁶ y conservan la ganancia visual a largo plazo. La evidencia de estudios multicéntricos demuestra que el esquema de tratamiento más efectivo con ranibizumab es la aplicación mensual durante 12 meses con ganancia visual de +10.3 letras;⁶ posteriormente, se publicaron estudios en los que el esquema utilizado fue una dosis de carga (una aplicación mensual por 3 meses consecutivos) y posterior evaluación mensual para determinar necesidad de retratamiento (que demuestran que el número de inyecciones promedio en el primer año de tratamiento es de 9) con ganancia visual de +6 a +9 letras.^{2,7}

El mejor esquema de tratamiento a utilizar en el ISSSTE, de acuerdo con la evidencia científica, es *por razón necesaria* que consiste en aplicar una dosis de carga de antiangiogénico intravítreo (una dosis mensual por 3 meses consecutivos) para lograr la mayor ganancia de agudeza visual posible, al cuarto mes evaluar la respuesta y determinar si el paciente requiere más tratamiento. Es importante recalcar que, idealmente, se debería dar seguimiento mensual a los pacientes después de la fase de carga para detectar de manera oportuna el momento del retratamiento. Se continuará aplicando el tratamiento con ranibizumab hasta lograr una agudeza visual de 20/20 o un grosor central macular ≤ 250 µm o una agudeza visual estable por 2 meses consecutivos⁶ (Figura 3).

Deberá tomarse en cuenta que, según la evidencia disponible, durante el primer año de tratamiento el paciente puede requerir de hasta 9 dosis de antiangiogénico, y puede prolongarse el tiempo del tratamiento hasta por 3 años; esto deberá explicarse con claridad y precisión al paciente antes de comenzar el tratamiento.⁷ Los pacientes que requieran retratamiento deberán apegarse al mismo, así como a las citas que se les otorguen, para tener continuidad y lograr el mayor beneficio posible.

Existen algunos pacientes denominados *no respondedores*, son aquellos que después de la dosis de carga no presentan una mejoría de la agudeza visual de por lo menos 1 línea en la cartilla de Snellen, del *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Study* o no tienen mejoría de al menos 10% en el grosor macular central basal por tomografía de coherencia óptica.¹⁷ Estos pacientes deberán ser reevaluados mediante agudeza visual, angiografía con fluoresceína, tomografía de coherencia óptica, en su estado metabólico a través de química sanguínea y HbA_{1c}. Los siguientes exámenes son a criterio de cada médico: urea, creatinina y lípidos séricos. Después de la obtención de los resultados se

evaluarán otras alternativas de tratamiento como otros antiangiogénicos, esteroides o cirugía.

El ranibizumab está contraindicado en pacientes con blefaritis y conjuntivitis por riesgo alto de endoftalmitis. En pacientes en etapa posterior a un evento vascular cerebral o infarto agudo de miocardio la indicación para la aplicación de ranibizumab es de 6 meses después de dichos eventos.

En cuanto al seguimiento que se deberá dar a los pacientes, cuando ya hayan alcanzado el objetivo del tratamiento, se llegó al siguiente acuerdo: el paciente deberá revisarse después de la dosis de carga por 2 meses consecutivos (una cita por mes), si en ninguna de las 2 citas requirió retratamiento se le dará cita dentro de 2 meses (periodicidad bimestral), si en dicha cita el paciente tampoco requirió tratamiento se le citará a los 4 meses. Finalmente, si consideramos que en esa última cita el paciente se encuentra estable y no requiere retratamiento se le dará de alta del hospital de tercer nivel hacia hospital regional o de segundo nivel para su seguimiento, que será cada 6 meses; en caso de mostrar cambios o reactivación del edema se regresaría al hospital regional que lo había tratado (el total de vigilancia antes del alta es de 8 meses) (Figura 4).

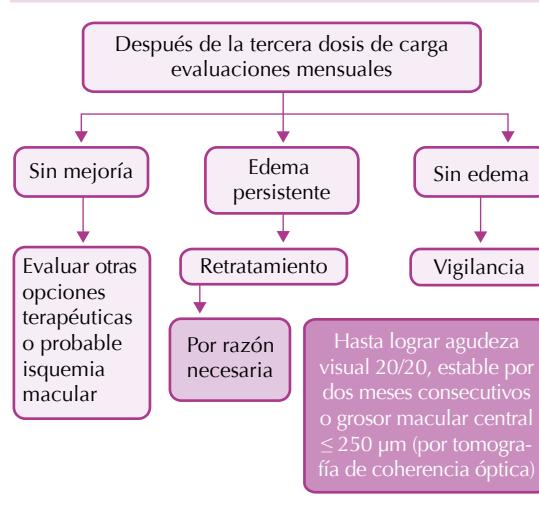
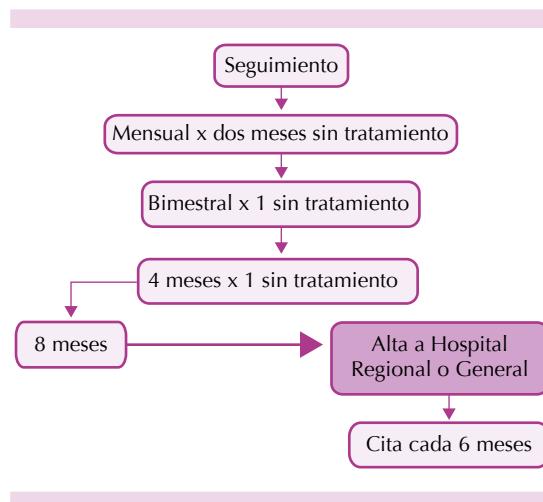


Figura 3. Tratamiento sugerido con ranibizumab.

Otras complicaciones de la retinopatía diabética como la hemorragia vítreo y el glaucoma neovascular se consideran como contraindicaciones para el uso de ranibizumab; sin embargo, su uso queda a criterio del médico tratante (al valorar riesgo/beneficio).^{18,19}

CONCLUSIONES

El uso de ranibizumab para el tratamiento del edema macular diabético está plenamente documentado en estudios multicéntricos y metanálisis con excelentes resultados a largo plazo. Sugerimos un esquema de tratamiento por

**Figura 4.** Seguimiento.

razón necesaria con una fase de carga seguida de evaluaciones mensuales y determinación de retratamiento; con dicho esquema se obtienen resultados visuales adecuados para el paciente y un buen manejo del antiangiogénico para la institución.

REFERENCIAS

1. Klein R. Retinopathy in a population-based study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1992;90:561-594.
2. Nguyen QD, Tatlipinar S, et.al. Vascular Endothelial Growth Factor Is a Critical Stimulus for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:961-969.
3. Moore J, Bagley S, Ireland G, et al. Three dimensional analysis of microaneurysms in the human diabetic retina. *J Anat* 1999;194:89-100.
4. Photocoagulation for diabetic macularedema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
5. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, et al. Two-Year Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology* 2010;117(11):2146-51.
6. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33(11):2399-405.
7. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, et.al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117(6):1064-1077.
8. American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy. Preferred Practice Pattern. 2014.
9. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology* 1995;102:647-661.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
11. Wilkinson DP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-1682.
12. Álvarez NR. Retinopatía Diabética. *Boletín de la Escuela de Medicina Chile* 2006;31:92-97.
13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report number 19. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144-55.
14. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119:213-8.
15. Davis MD, Bressler SB, Aiello LP, et al. Comparison of time-domain OCT and fundus photographic assessments of retinal thickening in eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1745-52.
16. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic maculaeodema (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD007419.
17. Wykoff CC, Hariprasad SM. Comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for DME: Analysis of DRCR ProtocolT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46(3):302-5.
18. Pakzad-Vaezi K, Albiani DA, Kirker AW, Merkur AB, Kertes PJ, Eng KT, Fallah N, Forooghian F. A randomized study comparing the efficacy of bevacizumab and ranibizumab as pre-treatment for pars plana vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45(6):521-4.
19. Lüke J, Nassar K, Lüke M, Grisanti S. Ranibizumab as adjuvant in the treatment of rubesis iridis and neovascular glaucoma--results from a prospective interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(10):2403-13.