

Estrategias en el tratamiento de la retinopatía diabética

Treatment strategies for diabetic retinopathy

Lainé García Ferrer, Meisy Ramos López, Yenelis Molina Santana, Mayumi Chang Hernández, Elianne Perera Miniet, Kenia Galindo Reymond

Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Con este trabajo nos proponemos revisar las evidencias científicas relacionadas con el tratamiento de la retinopatía diabética. Para la investigación documental se examinaron los artículos de la temática indexados en las bases de datos Pubmed, Pubmed Central y Scielo, que correspondieron a los descriptores DeCs-MeSH: retinopatía diabética y tratamiento actual. La evaluación de los datos se realizó mediante el análisis de contenido de tipo directo. El progreso de la retinopatía diabética va desde los estados más benignos hasta los más severos cuando no se aplica una intervención médica apropiada. Es importante reconocer cada estado de la retinopatía diabética para que el tratamiento sea más efectivo. Varias décadas de estudios clínicos han proporcionado excelentes datos sobre el curso natural de la enfermedad y la estrategia de tratamiento que son efectivas en alrededor de un 90 % para prevenir la pérdida visual severa.

Palabras clave: retinopatía diabética; edema macular diabético; fotocoagulación láser; antiangiogénicos.

ABSTRACT

The purpose of the study was to present scientific evidence associated with the treatment of diabetic retinopathy. Document analysis was conducted based on examination of papers about the topic indexed in the databases PubMed, PubMed Central and SciELO, using the DeCs-MeSH terms 'diabetic retinopathy' and 'current treatment'. Data were evaluated with the method of direct content analysis. Diabetic retinopathy evolves from its most benign stages to the severest when appropriate medical action is not taken. It is important to identify each stage of diabetic

retinopathy and apply the most effective treatment. Several decades of clinical studies have provided excellent data about the natural course of the disease, as well as about treatment strategies which are effective in around 90% of the cases to prevent severe visual loss.

Key words: diabetic retinopathy; diabetic macular edema; laser photocoagulation; anti-angiogenic agents.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una epidemia mundial con una morbimortalidad significativa. La prevalencia de la diabetes mellitus está aumentando a nivel mundial por el incremento en el envejecimiento de la población asociado a los cambios en los estilos de vida más sedentarios y a la epidemia de obesidad existente. Según la Federación Internacional de diabetes (FID), existían 387 millones de personas afectadas por diabetes en el año 2014 y aumentarán a 592 millones para el año 2035, con un incremento del 53 %.^{1,2} En América se estima que habrá unos 64 millones, con un 17 % no diagnosticado, y se incrementará en un 55 % al año 2035. En Cuba, según la FID, existe una prevalencia del 6,7 % de personas afectadas por diabetes.

La retinopatía diabética (RD) es una complicación microvascular de la DM que afecta a una de cada tres personas con DM. Constituye la tercera causa de ceguera a nivel mundial, pero la primera en personas de edad productiva en países en vías de desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la retinopatía diabética produce casi 5 % de los 37 millones de ciegos del mundo.³

La RD es la principal causa de pérdida visual en adultos en edad laboral. La ceguera por RD es prevenible en el 80 % de los casos con una detección y tratamiento temprano asociado a un manejo general. El 10 % de los pacientes con diabetes tienen una limitación visual severa y 2 % de ellos llega a la ceguera. El edema macular se puede presentar en cualquier etapa de la RD y es la causa más importante de limitación visual. Este está relacionado con un mayor tiempo de evolución. La hemorragia vítreo es la causa más frecuente de ceguera, asociada a etapas de retinopatía diabética proliferativa.

A mayor antigüedad de la DM y peor control metabólico, mayor es el riesgo de desarrollar una RD. Múltiples estudios han demostrado que un control óptimo de la glicemia, de la presión sanguínea y de los lípidos reduce el riesgo de desarrollar una retinopatía y frena su progresión.³

LA RETINOPATÍA DIABÉTICA Y SU RELACIÓN CON LA DIABETES MELLITUS

La prevalencia y la incidencia de la RD está aumentando y se duplicarán los casos hacia el año 2030. En Estados Unidos uno de cada tres pacientes con DM (34,6 %)

tiene alguna forma de RD. En América Latina, hasta el 40 % de los pacientes diabéticos tiene algún grado de RD y el 17 % requiere tratamiento.⁴

El día D Panamericano se realizó en 16 países de Latinoamérica en el año 1999. En una muestra de 7 715 pacientes diabéticos se detectó que el 40,2 % tenía algún grado de RD; 25 % con retinopatía leve a moderado; 4,5 % tenía RD no proliferativa severa; 7,6 % con RD proliferante y 5,5 % tenía edema macular clínicamente significativo. Es preocupante que el 35 % nunca había sido examinado por un oftalmólogo. En Cuba el 20 % de los pacientes con diabetes evaluados presentaba algún grado de RD.⁴

EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE DIABÉTICO

La duración de la diabetes es el mayor factor de riesgo asociado con el desarrollo de la RD. Después de cinco años aproximadamente, el 25 % de los diabéticos tipo 1 evoluciona a algún grado de retinopatía; después de los 10 años alrededor del 60 % tiene RD y después de 15 años el 80 % tiene RD.^{4,5} En pacientes con DM tipo 2 por encima de 30 años, el RD se desarrolla en el 2 % en aquellos con cinco años de evolución y en el 25 % en pacientes con DM de 25 años de evolución o más.⁶ El control de la glicemia es un factor de riesgo modificable asociado al desarrollo de la RD. Se plantea mantener cifras de HbA1c por debajo de 7 %.⁷ El tratamiento intensivo de la hipertensión arterial puede disminuir la progresión de la RD.^{8,9} El control de los lípidos en sangre puede reducir la progresión de la RD.^{10,11}

Existen otros factores de riesgo como la edad, el tipo de diabetes, la enfermedad renal, el desconocimiento de la enfermedad, la inactividad física y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. La clasificación clínica internacional de la RD permite evaluar el estado del fondo de ojo y, con esto, definir el manejo, el tratamiento y los controles de un paciente. Distingue dos etapas:

1. *Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP)*: en esta etapa no se ha desarrollado la neovascularización, pero sí están presentes algunos signos clásicos de la RD. Está basada en el riesgo de progresión y permite definir el intervalo de los controles.
2. *Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP)*: es la etapa más avanzada de la RD y está caracterizada por la aparición de la neovascularización retiniana.
3. *Edema macular diabético*: es una complicación adicional importante. Se puede presentar de forma aislada o en cualquier etapa de una RD y es la causa más frecuente de pérdida visual en un paciente con DM tipo 2, por lo que debe ser manejado por el especialista.

Una dieta saludable y la modificación de los estilos de vida que incluya la realización de ejercicios físicos y el control del peso corporal puede disminuir los riesgos de desarrollar diabetes en algunos individuos.^{12,13} Para prevenir el desarrollo y la progresión de la RD es necesario mantener el control estricto de la glicemia, reducir los niveles de lípidos en sangre y regular la presión arterial. La Asociación Americana de Diabetes recomienda que la HbA1c debe estar con niveles por debajo de siete por ciento, la presión arterial por debajo de 130/80, y los lípidos totales por debajo de 100 mg/dL.¹⁴

El cuidado de los pacientes con RD incluye la historia de su enfermedad y el examen oftalmológico regular, con el propósito de detectar de forma temprana la retinopatía diabética, lo cual depende de la educación del paciente con diabetes, así como de sus familiares y amigos. Se les debe informar que, aun con buena visión y ausencia de síntomas oculares, pudieran presentar fases de la enfermedad que requieran tratamiento.^{4,6,15,16} También informarles que un tratamiento efectivo va a depender del tiempo de intervención, la presencia de síntomas oculares y alteraciones de la visión. El paciente debe conocer acerca de la importancia de mantener los niveles de glucosa y de presión arterial dentro de los límites normales y mantener un control de los niveles de lípidos en sangre; que el tratamiento pudiera presentar variantes que van a depender de la evolución de su enfermedad. Se debe referir al paciente con disminución de la visión para su rehabilitación visual y en la sociedad.

El tratamiento de la retinopatía diabética va a depender del grado de retinopatía y de la presencia o no de edema macular diabético (EMD), e incluye fotocoagulación láser, tratamiento para el EMD con terapia intravítreo, tratamiento quirúrgico y vitrectomía pars plana (VPP), teniendo en cuenta los casos siguientes:

- *Casos que no tengan RD o presenten RDNP leve o moderada:* seguimiento uno o dos veces al año y examen con pupila dilatada y retinografías.¹⁷⁻¹⁹
- *Casos con RDNP severa:* seguimiento más estrecho teniendo en cuenta la posible progresión a una RDP. Se recomienda cada dos a tres meses. Considerar la fotocoagulación panretinal temprana en pacientes con alto riesgo de progresión o que no puedan cumplir con el seguimiento, y en casos donde esté indicada la cirugía de la catarata y en el embarazo.²⁰
- *Casos con RDP:* tratamiento con fotocoagulación panretinal. El tratamiento con intravítreo de antiangiogénicos debe ser considerado si aumenta la neovascularización retiniana y/o aparece neovascularización a nivel del iris; fallo en la regresión de la neovascularización retinal; nueva hemorragia vítreo y nuevas áreas de neovascularización.²¹⁻²⁴
- *Casos con EMD:* el tratamiento tradicional para el edema macular clínicamente significativo (EMCS) ha sido el láser; sin embargo, múltiples estudios han demostrado mayor eficacia con la inyección intravítreo de antiangiogénicos.²⁵⁻³⁰

El control metabólico y la fotocoagulación han demostrado eficacia en el tratamiento de la retinopatía diabética (RD); sin embargo, el edema macular diabético principal responsable de la disminución de la agudeza visual no tiene un manejo definido. En su fisiopatología están implicadas muchas citoquinas, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), responsables de la angiogénesis y del aumento de la permeabilidad vascular que se encuentra en la RD y el EMD. Se han desarrollado agentes que bloquean los efectos del VEGF en la angiogénesis a nivel ocular, para tratar enfermedades con anomalías vasculares retinianas y coroideas, como es el caso de la degeneración macular asociada a la edad, las obstrucciones venosas de la retina, la retinopatía diabética y el edema macular clínicamente significativo. Actualmente representa la primera línea de tratamiento para el EMD y se dispone de varias opciones que han demostrado eficacia y seguridad para el manejo de esta patología y son:

1. *Bevacizumab (Avastin):* es un anticuerpo monoclonal murino humanizado producido por tecnología de ADN a partir de células ováricas de hámster chino. Este anticuerpo va dirigido contra todas las isoformas biológicamente activas del VEGF. Tiene dos sitios de unión para este factor, que al unirse bloquea los efectos del VEGF y actúa como antiangiogénicos. Dosis intravítreo 1,25 mg.

2. *Ranibizumab (Lucentis)*: es el fragmento FAB del anticuerpo anti-VEGF. Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGF-a que ha sido ampliamente utilizado para el tratamiento del EMD en diferentes estudios multicéntricos aleatorizados. Dosis intravítreas 0,3 o 0,5 mg.

3. *Aflibercept (Eylea)*: es una proteína de fusión que bloquea los efectos del VEGF que actúa como un receptor competitivo e inhibe a los factores de crecimiento placentario (plgf1 y plgf2). La fórmula diseñada para uso intraocular es una solución isosmótica ultrapurificada. Dosis intravítreas 2 mg.³¹⁻³⁶

El protocolo T del *Diabetic Clinical Research Network* demostró que tanto el bevacizumab como el ranibizumab y el aflibercept mejoran la visión en pacientes con edema macular diabético, pero el efecto relativo depende de la agudeza visual inicial. Cuando la pérdida de visión es moderada (20/40 o mejor) no hay diferencias aparentes entre la eficacia de las tres drogas. Si la visión inicial está comprometida (20/50 o peor) la mejoría de visión es mayor en pacientes tratados con aflibercept.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO PARA EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

GUÍAS DE TRATAMIENTOS DEL INTERNACIONAL COUNCIL OF OPHTHALMOLOGY 2017

- *Edema macular diabético que no involucra el centro de la mácula*: observación, hasta que la progresión involucre el centro, o considerar láser focal a los microaneurismas alejados del centro.

- *Edema macular diabético que involucra el centro de la mácula y pérdida de visión*: tratamiento anti-VEGF), intravítreo. Iniciar tratamiento con inyecciones mensuales, considerándose la interrupción del tratamiento y la reiniciación de este, basado en la estabilidad visual y en el grosor central foveal mediante tomografía de coherencia óptica (OCT por sus siglas en inglés). Normalmente, el número de inyecciones es ocho el primer año, dos o tres durante el segundo año y de uno a dos el tercer año. Si el edema macular persiste a los seis meses, con puntos filtrantes a la angiografía, considerar el tratamiento con láser.^{31,32}

- *Tracción vitreomacular o membrana epirretiniana al OCT*: debe considerarse la vitrectomía pars plana.³³

El Instituto Cubano de Oftalmología tiene como protocolo comenzar el tratamiento basándose en el grosor central foveal. Si hay engrosamiento retinal > 400 micras comenzar con intravítreo de antiangiogénicos (Bevacizumab - Avastin) 1,25 mg) por tres meses consecutivos y reevaluar mediante OCT y mejor agudeza visual corregida. Si el edema es < de 400 micras comenzar con el tratamiento de láser continuo o micropulso.

La angiografía fluoresceínica (AGF) se indica para detectar isquemia macular y zonas de isquemia periféricas con extensa amputación de capilares perifoveales. El tratamiento recomendado para estos casos es la terapia antiantigénica asociada a terapia láser. Los corticoesteroides intravítreos son también efectivos, pero pueden inducir catarata y/o hipertensión ocular. Sin embargo, en pacientes que no responden a varias inyecciones de antiangiogénicos, debe considerarse el uso de corticoides intravítreos, ya que en su patogenia pueden ayudar más los agentes inflamatorios que la excesiva producción de VEGF. En pacientes refractarios a los antiangiogénicos

es posible, además, usar alternadamente estas dos modalidades de tratamiento. En pacientes pseudofáquicos, en cambio, los corticoides intravítreos pueden ser empleados como tratamiento de primera o de segunda línea, si se puede solventar su costo. La inyección intravítreos de corticoides, como la triamcinolona, tiene muy corta vida media (alrededor de 3 semanas) y requiere inyecciones repetidas; por estas razones, la industria desarrolló implantes intravítreos de liberación prolongada. Dos de ellos han sido aprobados para el tratamiento del edema macular diabético:

1. *Implante intravítreo de dexametasona.* Este dispositivo de duración prolongada es efectivo en reducir el grosor macular. El dispositivo se introduce en el vítreo vía pars plana a través de una aguja de calibre 22. Su efecto sobre el edema macular perdura por cuatro a cinco meses, después de los cuales debe ser renovado. Luego del segundo implante, la incidencia de catarata aumenta significativamente; la presión intraocular se eleva aproximadamente en un tercio de los casos, pero es controlable con terapia tópica en la gran mayoría de los casos.
2. *Implante de fluocinolona.* Dispositivo de liberación muy prolongada (hasta tres años). El 82 % de los pacientes tratados presentó catarata y el 34 % hipertensión ocular; 5 % requirieron cirugía de glaucoma. Se le puede considerar en pacientes previamente tratados con corticoides sin alza significativa de la presión intraocular. Su costo es alto.

El tratamiento con láser de diodo micropulso subumbral o el láser multispot puede ser otra opción terapéutica en el EMD. Varios estudios sugieren que el láser micropulso no induce daños a nivel de la mácula y ya existen resultados alentadores en cuanto a la función visual y la recuperación del grosor foveal normal.³⁴⁻³⁷

La vitrectomía pars plana³⁸⁻⁴⁰ tiene sus indicaciones como son: hemorragia vítreo severa de uno a tres meses de evolución que no aclara espontáneamente, desprendimiento de retina tracional que involucre mácula, desprendimiento de retina mixto, edema macular tracional o membrana epirretinal que involucre mácula.

Durante el tratamiento de la retinopatía diabética se pueden presentar una serie de complicaciones que van a depender del tipo de tratamiento impuesto, si se realiza fotocoagulación focal o panfotocoagulación: disminución transitoria de la visión central, escotoma central permanente, contracción del campo visual periférico con disminución de la adaptación a la oscuridad, hemorragia vítreo y disminución de la acomodación. En el caso de la vitrectomía se pueden presentar hemorragia vítreo recurrente, desgarros o desprendimiento de retina, pérdida permanente de la visión, endoftalmitis y catarata. En relación con la intravítreos de antiangiogénicos, pueden aparecer complicaciones como catarata, elevación de la presión intraocular, endoftalmitis, reacción inflamatoria no infecciosa, incremento de la tracción vitreorretinal y posible efecto sistémico.

El seguimiento de los pacientes con retinopatía diabética está basado en el grado de severidad de esta. Si el paciente no presenta RD o RD no proliferativa leve el seguimiento es cada un año. En la RD no proliferativa moderada es cada 6 meses a un año; si es RDNP severa cada tres meses o menos y si es RDP el seguimiento es mensual. En el caso del EMD que no involucre el centro es cada seis meses; si involucra el centro se seguirá al paciente cada uno a tres meses y si el EMD se estabiliza se debe reevaluar cada seis meses.

TRATAMIENTO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

Retinopatía diabética y embarazo

El embarazo es un factor de riesgo para la progresión de la retinopatía diabética (RD), en comparación con las no embarazadas (7,3 % vs. 3,7 %), donde el factor más importante es la severidad de la RD al momento de la concepción. En el *Diabetes in Early Pregnancy Study*, estudio prospectivo de 140 mujeres con DM tipo 1, se constató que el 10 % desarrolló algún grado de retinopatía: la RD proliferativa se desarrolló en 6,3 % de las mujeres con RD no proliferativa leve y en el 29 % de las mujeres con RD severa al momento de la concepción. El mayor riesgo de progresión se relaciona con la antigüedad de la DM, a un mal control metabólico o a una rápida reducción de la Hba1c, aunque este sea un objetivo del tratamiento y de la hipertensión arterial crónica o inducida por el embarazo. Las diabéticas con posibilidad de un embarazo deben ser advertidas del riesgo de progresión de una retinopatía. Es necesario lograr el mejor control metabólico y si es necesario realizar tratamiento.

En la mujer diabética ya embarazada, debe realizarse un fondo de ojo en el primer trimestre y los controles están condicionados por la severidad de la retinopatía. Si no hay retinopatía o existe una RD leve o moderada debe controlarse cada 3 meses. Si hay una RD severa debe realizarse controles cada mes y continuar bajo control oftalmológico hasta seis meses después del parto, así como indicar panfotocoagulación con láser si se detecta neovascularización.

Un edema macular puede reducir la visión, pero esta puede mejorar con el parto. No se recomiendan inyecciones intravítreas. Una retinopatía diabética no es contraindicación para el parto vaginal. Mujeres con diabetes gestacional no tienen indicación de control oftalmológico, ya que no tienen mayor riesgo de desarrollar retinopatía diabética.

Retinopatía diabética y cirugía de catarata

La retinopatía diabética progresó de forma rápida después de la cirugía de catarata, por lo que hay que considerar el tratamiento con fotocoagulación panretinal y/o tratamiento focal o antiangiogénicos antes, durante o posterior a la cirugía. Es de gran importancia el control metabólico antes de realizar la cirugía de catarata, y el seguimiento adecuado por un especialista de retina antes y después de la cirugía.

La fotocoagulación láser supuso una primera revolución en el tratamiento de la RD. A pesar de esto, un porcentaje significativo de pacientes diabéticos finalizan con niveles bajos de agudeza visual. Actualmente existen otros tratamientos como la inyección intravítreo de antiangiogénicos y de esteroides, la cirugía vitrectomía con hialoidectomía y pelado o no de la limitante interna que, asociados a la fotocoagulación, son eficaces en retardar la progresión de la RD y estabilizar dicha enfermedad. Por otra parte, se insiste en la importancia del control de variables sistémicas como la glucemia, la hipertensión arterial o los lípidos en plasma, factores de riesgo modificables que influyen en la evolución de la retinopatía diabética.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glicemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995; 44: 968-83.
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complication in insulin – dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 978-86.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of Diabetic retinopathy in insulin – dependent diabetes mellitus: the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113: 36-51.
4. Verdaguer Terradella J, Martínez Castro F, Barría von- Bischhoffshausen F. Actualización de la Guía Clínica de Retinopatía Diabética. La Habana: Asociación Panamericana de Oftalmología. Programa Visión 2020/IAPB Latinoamérica. Consejo Internacional de Oftalmología del Instituto Cubano de Oftalmología; 2016.
5. Varma R, Torres M, Pena F. Prevalence of Diabetic retinopathy in adult latinos. Los Angeles: *Ophthalmology*. 2004; 11: 1298-306.
6. Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetes Retinopathy. III Prevalency and risk on diabetic retinopathy when age and diagnosis is less tan 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984; 102: 527-32.
7. American Diabetes Association. Standars of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36 [Suppl. 1]: S11-66.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS 38*. *BMJ*. 1998; 317: 703-13.
9. Snow V, Weis KB, Motur Pilson C. The evidence base for tight blood pressure control in the management in the type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 587-92.
10. Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al. Blood pressure, lipids and obesity are associated with retinopathy: The Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1320-5.
11. López-Virella MF, Baker NL, Hun KJ. High concentration of AGE- LDL and oxidized IDL in circulating immune complexes are associated with progression of retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35: 133-40.
12. Toumilehto J, Lindström J, Eriksson JG. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1343-50.
13. Knowler WC, Barret-Coonor E, Fowler SE. Reduction in the incidence of type 2 diabetes and lifestyle intervention or metformin. *N Engl Med J*. 2002; 346: 393-406.
14. Kiire CA, Porta M, Chong V. Medical management for the prevention and treatment of diabetic macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2013; 58(5): 459-65.

15. Williams GA, Scott IU, Haller JA. Single field photography fundus for diabetic retinopathy screening: a report by American Academic of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2004;111:155-62.
 16. Li HK, Horton M, Bursell SE. Telehealth practice recomendations for Diabetic retinopathy second edition. *Telemed JE Health*. 2011;17:814-34.
 17. Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetes Retinopathy. Four year incidence and progression of diabetic retinopathy when age and diagnosis is less tan 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:237-43.
 18. Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetes Retinopathy. Four year incidence and progression of diabetic retinopathy when age and diagnosis is less tan 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:244-9.
 19. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long term complications in insulin – dependent diabetes mellitus: *N Engl Med J*. 1993; 329:977-86.
 20. Erly Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Erly photocoagulation in diabetic retinopathy. *ETDRS report number 9*. *Ophthalmology*. 1991; 98: 766-85.
 21. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Indication of the photocoagulation in diabetic retinopathy. *Report number 14*. *Int Ophthalmol Clin*. 1987; 27: 239-53.
 22. Erly Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Techniques for scatter and local photocoagulation in diabetic retinopathy: *ETDRS report number 3*. *Int Ophthalmol Clin*. 1987; 27: 254-64.
 23. Erly Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for pfotocoagulation on diabetes macular edema. *ETDRS report number 2*. *Ophthalmology*. 1987; 94: 761-64.
 24. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Four risk factor for severe visual loss in diabetic retinopathy: the third report from diabetic retinopathy Study. *Arch Ophthalmol*. 1999; 97: 654-5.
 25. Erly Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation on diabetes macular edema. *Report number 1*. *Ophthalmology*. 1985; 103: 1796-806.
 26. Elman MJ, Quin H, Aiello LP. Diabetes retinopathy clinical research network. Intravitreal ranibizumab for macular edema with prompt *versus* deferrer laser treatment thre year randomized trial result. *Ophthalmology*. 2012; 119: 2312-8.
 27. Do DV, Nguyen QD, Waha KH. READ 2 Study Group. Ranibizumab for the treatment for macualr edema in diabetes study: 3 year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131: 139-45.
 28. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation on diabetes macular edema relationship on treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristics. *Report number 19*. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113: 1144-55.
 29. Elman MJ, Bressler MN, Quin H. Diabetes retinopathy clinical research network expanded 2 years of follow -up the ranibizumab plus prompt or deferrer laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118: 609-14.
-

30. Googe J, Bruker AJ, Bressler NM. Ramdomized trial evaluating short-term effect of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after foca/grid laser on macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina*. 2011; 31: 1009-37.
31. Massin P, Duguid G, Erginay A. Optical coherence tomography for evaluating macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135: 169-77.
32. Yamamoto T, Hitani K, Tsukahara I. Early postoperative retinal thickness changes and complications after vitrectomy for diabetes macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135: 14-9.
33. Haller JA, Quin H, apte RS. Vitrectomy outcomes in eyes whith diabetes macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1087-93.
34. Fong DS, Strauber SF, Aiello LP. Comparison of the modified early treatment diabetic retinopathy study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetes macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2001; 125: 469-80.
35. Da Vinci Study Group. One year outcomes of the Da Vinci study of VEGF trap eye in eyes with diabetes macular edema. *Ophthalmology*. 2012; 119: 1658-65.
36. Diabetes retinopathy clinical research network. Aflibercept, ranibizumab or bevacizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1193-203.
37. Luttrull JK, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation as invisible retinal phototherapy for diabetes macular edema: a review. *Current Diabetes Review*. 2012; 8(4): 274-84.
38. Diabetes Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhagic four year results of vitrectomy study. *Arch Oftalmol*. 1990; 108: 958-64.
39. Diabetes Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhagic two year results of a randomized trial Diabetic retinopathy vitrectomy estudy report 2. *Arch Oftalmol*. 1985; 103: 1644-52.
40. Diabetes Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetes retinopathy in eyes with useful vision: Clinical application of results of a randomized trial diabetes retinopathy vitrectomy study. *Ophthalmology*. 1988; 95: 1321-24.

Recibido: 17 de enero de 2018.

Aprobado: 18 de enero de 2018.

Elianne Perera Minet. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba. Correo electrónico: eliannepm@infomed.sld.cu