

Edema macular y retinopatía diabética en la atención primaria

Lonngi-Ardila Marcela, Duque-Ramírez Juan José, Infante de Germán-Ribón Ricardo, Rodríguez-Alvira Francisco J., Lewis Antonio J., Mogollón Ivan.

Autor para correspondencia

Antonio José Lewis M.D, Fundación Clínica Shaio – Universidad de La Sabana, Bogotá - Colombia.
Teléfono: +57 3057032961
Contacto al correo electrónico: antoniolewis@hotmail.com

Palabras clave: diabetes mellitus, edema macular diabético, fondo de ojo, prevención secundaria, retina, retinopatía diabética, tomografía de coherencia óptica.

Keywords: diabetic retinopathy, fundus oculi, optical coherence tomography, retina, secondary prevention.



Edema macular y retinopatía diabética en la atención primaria

Lonngi-Ardila M^a, Duque-Ramírez JJ^b, Infante de Germán-Ribón R^a, Rodríguez-Alvira FJ^a, Lewis Antonio J^c, Mogollón I^c

Resumen

Se presenta el caso clínico de una paciente de 64 años con cuadro de un año de evolución de pérdida progresiva de la visión y antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial con control irregular, en quien se diagnostica retinopatía diabética no proliferativa severa bilateral con edema macular diabético moderado a severo. Se exponen los métodos diagnósticos utilizados, la conducta terapéutica implementada, evolución clínica y desenlace de la retinopatía. Se hace una revisión de la literatura del edema macular diabético dirigida a los médicos de atención primaria, recalcando la importancia de la tamización temprana de esta patología.

Palabras clave: diabetes mellitus, edema macular diabético, fondo de ojo, prevención secundaria, retina, retinopatía diabética, tomografía de coherencia óptica.

Macular edema and diabetic retinopathy in primary care

Abstract

We present the case of a 64 year old patient with one year history of progressive vision loss and medical history of diabetes mellitus type 2 and hypertension, both with irregular control; who is diagnosed with severe non-proliferative diabetic retinopathy and bilateral moderate to severe macular edema. The diagnostic methods used, treatment, clinical course and outcome are exposed, as well as a review of the literature directed mainly at primary care physicians, emphasizing the importance of early screening for this disease.

Key words: diabetic retinopathy, fundus oculi, optical coherence tomography, retina, secondary prevention.

a. Fundación Oftalmológica Nacional, Universidad del Rosario, Bogotá – Colombia

b. Departamento Medicina Interna, Universidad de La Sabana, Bogotá – Colombia

c. Departamento de investigación Clínica Shaio, Universidad de La Sabana, Bogotá - Colombia

Autor para correspondencia

Antonio José Lewis M.D, Fundación Clínica Shaio – Universidad de La Sabana, Bogotá - Colombia. Teléfono: +57 3057032961
Contacto al correo electrónico: antoniolewis@hotmail.com

Introducción

La retinopatía diabética (RD) es la causa principal de pérdida de la visión en muchos países a nivel mundial, debido al aumento en la prevalencia de la diabetes mellitus y el incremento en la expectativa de vida de estos pacientes¹. Es la causa principal de baja visión en pacientes entre 25 y 74 años de edad². La pérdida visual puede estar dada por edema macular (engrosamiento de la retina por la presencia de líquido que compromete la mácula, la cual es el área de mayor visión), hemorragias de neovasos retinianos, desprendimiento de retina, o glaucoma neovascular². La mayoría de pacientes no presentan síntomas sino hasta etapas avanzadas de la enfermedad en las cuales los tratamientos disponibles no son efectivos². Es un marcador de riesgo de morbilidad y mortalidad, siendo su presencia un predictor independiente de nefropatía (existiendo mejor correlación con albuminuria que con la tasa de filtración glomerular) y un aumento de eventos cardiovasculares de hasta 1,7 veces³.

El objetivo de este manuscrito es, mediante la presentación de un caso clínico, realizar una revisión concisa sobre los aspectos más importantes del edema macular diabético (EMD), haciendo hincapié en el papel del médico general, familiar y/o internista en la tamización temprana de la enfermedad.

Presentación del caso

Paciente femenina de 64 años de edad, valorada en la Clínica de Retina de la Fundación Oftalmológica Nacional (Bogotá, Colombia) por cuadro clínico de pérdida progresiva de agudeza visual bilateral de un año de evolución, sin otra sintomatología asociada. Tiene antecedente de diabetes mellitus tipo 2 de 15 años de evolución en tratamiento con metformina e insulina, así como de hipertensión arterial, ambas con control irregular.

Al examen oftalmológico se encuentra agudeza visual mejor corregida ojo derecho 20/300 y ojo izquierdo 20/200. A la biomicroscopía se evidenció catarata cortical grado 3/4 y nuclear 1/4, sin rubeosis iridis. Presión intraocular ojo derecho 14 mmHg y ojo izquierdo 16 mmHg (dentro de límites normales). Al examen de fondo de ojo bilateral: disco con excavación del 30%, área macular con exudados duros extrafoveales, ligero engrosamiento adyacente, retina adherida con microhemorragias en punto y en mancha por dentro y fuera de las arcadas vasculares (Figura 1A y 1B).

Se considera que la paciente cursa con RPD no proliferativa severa bilateral con edema macular diabético moderado a severo, que se confirma con por angiografía fluoresceínica y tomografía de coherencia óptica macular ambos ojos (Figura 1C y 1D). Se decidió realizar aplicación de terapia antiangiogénica en ambos ojos y posterior fotocoagulación con láser panretiniano. Se realizó el tratamiento con antiangiogénico intravítreo con mejoría de la agudeza visual ojo derecho a 20/200 y ojo izquierdo a 20/100, y disminución del edema macular y exudados lipídicos, confirmado por tomografía de coherencia óptica macular de ambos ojos (Figura 2).

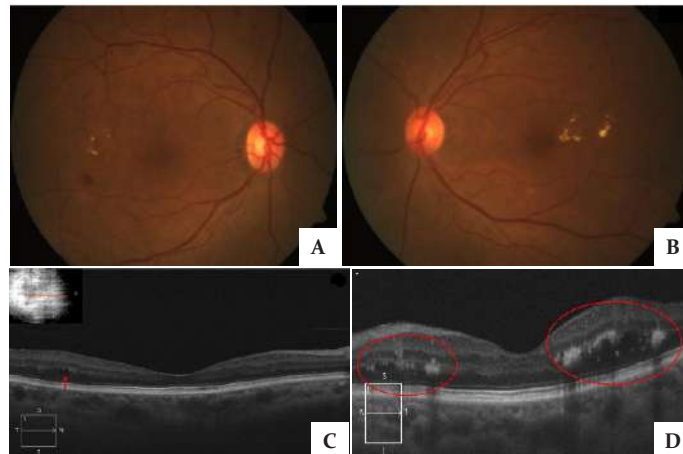


Figura 1. Fondo de ojo inicial ojo derecho (A) y ojo izquierdo (B) con evidencia de exudados duros extrafoveales, ligero engrosamiento adyacente, retina adherida con microhemorragias en punto y en mancha por dentro y fuera de las arcadas vasculares. C) Tomografía de coherencia óptica inicial de ojo derecho: exudados y edema difuso. D) Ojo izquierdo: microquistes, exudados y edema difuso intrarretiniano.

Discusión

El edema macular diabético (EMD) se define como la acumulación de líquido en el espacio extracelular de la retina que compromete el área macular, produciendo engrosamiento de la misma⁴. Se presenta como consecuencia de un aumento anormal en la permeabilidad vascular retiniana⁵. Puede presentarse en cualquier etapa de la enfermedad, y manifestarse como engrosamiento localizado o difuso y con o sin exudados^{4,5}. De igual manera, el daño puede ser focal (causado por anomalías vasculares como microaneurismas) o difuso (por escape de líquido generalizado)⁴ y se considera como crónico cuando persiste por más de 6 meses, posterior a lo cual la pérdida de la visión central es permanente^{4,6}. Debido a que el área macular se encuentra encargada de la agudeza visual de alta resolución, el EMD genera un deterioro visual importante⁷.

Epidemiología

La RPD afecta pacientes tanto con diabetes mellitus tipo 1

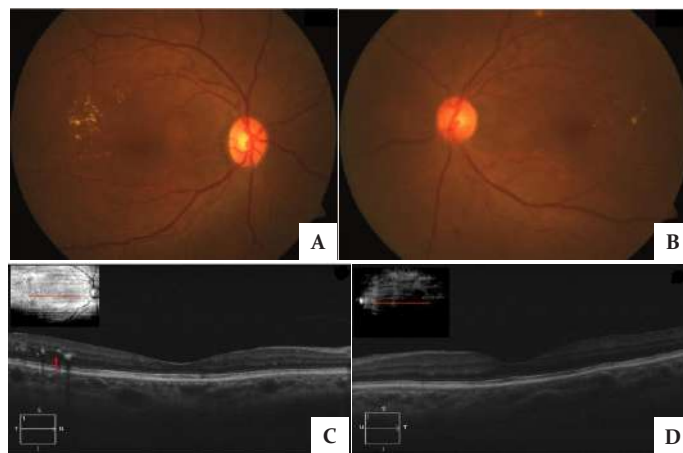


Figura 2. Fotos a color de fondo de ojo posterior a tratamiento con Ranibizumab ojo derecho (A) y ojo izquierdo (B) con disminución del edema macular y exudados lipídicos. C) Tomografía de coherencia óptica posterior al tratamiento con Ranibizumab de ojo derecho: exudados y edema difuso. D) Ojo izquierdo: disminución de exudados y edema intrarretiniano, con espesor dentro de límites normales.

como tipo 2. Se calcula que, a nivel mundial, más de un tercio de los pacientes diabéticos tienen signos de RPD (93 millones, con una prevalencia de 35%), y un tercio de estos tienen retinopatía que amenaza la visión (28 millones)^{1,8}. De los 93 millones de personas con RPD, se calcula que 21 millones tienen edema macular⁸. El EMD tiene una mayor prevalencia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y es la causa principal de pérdida moderada de la visión en los pacientes diabéticos^{1,9}.

Factores de riesgo

La prevalencia de RPD varía de acuerdo a la raza, siendo mayor en pacientes afro-americanos y menor en asiáticos y es similar entre hombres y mujeres⁸. Existen factores de riesgo modificables y no modificables para la RPD y el EMD; entre los factores de riesgo no modificables se encuentran el inicio temprano de la diabetes y la duración de la misma, la etnia, la gestación, y los factores genéticos. Los factores de riesgo modificables incluyen la mayoría de factores de riesgo cardiovascular como la hiperglucemia, la hipertensión arterial, la dislipidemia, la enfermedad coronaria y la obesidad; otros factores incluyen estados proinflamatorios como la esteatosis hepática¹.

El edema macular ocurre más frecuentemente en pacientes con albuminuria, sugiriendo una relación con la disfunción renal, alterando la presión oncótica y favoreciendo la fuga de plasma al espacio extracelular^{10,11}. Las comorbilidades como la anemia, la hipertensión y la nefropatía, tienen un aumento del riesgo de edema macular secundario a la hipoxia anémica e isquemia, que pueden aumentar la permeabilidad de los vasos retinianos¹¹. Por el mismo mecanismo de hipoxia, sumado al aumento de riesgo de hipertensión e hipercapnia, se ha asociado la apnea del sueño como un factor de riesgo que empeoraría el EMD⁴. El tabaquismo también se asocia a un aumento del riesgo dado el daño endotelial y el impacto en los otros factores antes mencionados^{11,12}.

La cirugía intraocular se comporta como factor de riesgo, por tanto la presencia o ausencia de EMD al momento del procedimiento es el principal determinante del resultado visual en pacientes diabéticos^{13,14}. Adicionalmente, con la cirugía, se puede presentar progresión tanto de la retinopatía como del edema macular.

La prevalencia de la RPD aumenta con la duración de la enfermedad (21.1% en <10 años vs. 76.3% en ≥20 años), los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1C) (18.0% cuando es ≤7.0% vs. 51.2% al ser >9.0%) y la presión arterial (30.8% versus 39.6% comparando presión arterial ≤140/90mmHg con >140/90mmHg); además, la prevalencia es mayor en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (77.3% versus 25.2%)⁸. Cada aumento de 10 mmHg en la presión arterial sistólica se asocia a un riesgo adicional del 10% de RPD temprana y 15% para RPD proliferativa o EMD^{1,15-17}.

Cuando se ajusta de acuerdo a los factores de riesgo, los pacientes con diabetes tipo 1 por más de 20 años tienen 2.7 veces más riesgo de tener retinopatía (RR 2.69 [96% IC 2.47–2.93]), 15 veces más riesgo de tener RPD proliferativa (RR 15.3 [11.3–20.8]), 5 veces más riesgo de tener EMD (RR 4.83 [3.71–6.30]), y 8.7 más retinopatía que amenaza la visión

(RR 8.69 [7.10–10.63]) comparado con los pacientes con diabetes tipo 2 por 10 años^{8,18,19}. Así mismo, los niveles elevados de colesterol sérico se asocian a una mayor prevalencia de EMD⁸. Los pacientes con RPD proliferativa tienen 2 veces más riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares³.

Fisiopatología

La hiperglucemia es la causa del daño celular en los pacientes con diabetes mellitus. Las células endoteliales son altamente sensibles a la hiperglucemia debido a la pobre regulación de la glucosa intracelular, la cual altera las funciones celulares e inicia una cadena de reacciones metabólicas que generan el daño celular. Adicionalmente, se presenta flujo vascular anormal con aumento de permeabilidad, lo cual genera escape de líquido desde los capilares sanguíneos⁴.

En las etapas tempranas, la RPD se caracteriza por un cambio estructural a nivel de la microvasculatura retiniana (arteriolas, capilares y vénulas) debido a la pérdida de pericitos, los cuales, mediante la interacción con células endoteliales, se encargan de mantener la integridad de los vasos de la retina. Adicionalmente, el daño de la microvasculatura está dado por engrosamiento de la membrana basal capilar con consecuente deformación de los eritrocitos y aumento de la agregación plaquetaria⁴.

La hiperglucemia produce un incremento en los niveles de sorbitol y fructosa a través de la vía de los polioles, con pérdida secundaria de la integridad de la barrera hemato-retiniana y pérdida de pericitos^{4,20}. Así mismo, se incrementa el estrés oxidativo, lo cual genera inflamación de los tejidos vasculares con cambios en la matriz extracelular por medio de las metaloproteinasas⁴.

Desde el punto de vista molecular, múltiples factores están asociados al desarrollo del EMD secundario al daño de la vasculatura retiniana⁴. Las plaquetas se unen a las células endoteliales induciendo la expresión de las moléculas de adhesión P-selectina, E-selectina, molécula de adhesión de células vasculares y molécula de adhesión intercelular (VCAM-1 e ICAM-1, respectivamente)^{4,20}. La adhesión de leucocitos provoca la muerte de células endoteliales en los capilares, con obstrucción vascular y escape de líquido⁴. Así mismo, la angiotensina II y los productos de la glucosilación avanzada incrementan la permeabilidad vascular, generan estrés oxidativo y aumentan la respuesta inflamatoria por sobre-expresión de citoquinas, mediadores vasoactivos y VCAM-1^{4,20}.

Adicionalmente, factores angiogénicos, principalmente el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), producen un aumento en la permeabilidad vascular, con la apertura de las uniones de las células endoteliales e inducción de fenestraciones⁴. El VEGF está producido por varias células de la retina en respuesta a la hipoxia, por lo cual estimula la migración y proliferación de las células endoteliales (angiogénesis)²⁰. Existen diferentes isoformas de VEGF; a nivel ocular, el VEGF-A es el más importante en la patogénesis de angiogénesis e incremento de la permeabilidad vascular²⁰ (Figura 3).

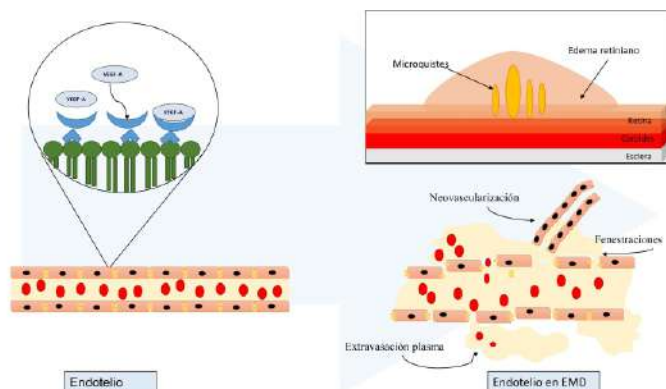


Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos del VEGF-A sobre el endotelio coroidal

Diagnóstico

El edema macular puede presentarse en cualquier etapa de la RPD²¹. Clínicamente, se manifiesta con pérdida progresiva de la agudeza visual lejana y próxima en pacientes que tienen compromiso ocular microvascular^{2,21}.

La fundoscopia representa el método más costo-efectivo para diagnosticar la RPD y puede ser realizada por cualquier profesional de la salud con un entrenamiento básico. Los hallazgos semiológicos clasifican la patología en RPD proliferativa y no proliferativa, dado por la ausencia o presencia de neovasos anormales en la retina^{22,23}. La RPD no proliferativa se caracteriza por la presencia de infartos de la capa de fibras nerviosas de la retina (manchas blanco-algodonosas), hemorragias intraretinianas, exudados, y anomalías microvasculares que se presentan principalmente en el área macular^{2,22,23}. Se divide en leve, moderada y severa, dependiendo de la cantidad de hallazgos anormales en los cuatro cuadrantes de la retina^{22,23}. La pérdida visual está dada primordialmente por el desarrollo de edema macular²³. La RPD proliferativa se caracteriza por neovascularización, ya sea en el disco óptico o en la retina y que puede llevar a hemorragias pre-retinianas y hemorragias vítreas, la cual produce tracción de la retina con subsecuentes desprendimientos de misma^{22,23}.

Los estudios paraclínicos como la angiografía fluoresceínica (donde se evidencia el escape de medio de contraste a nivel macular) y la tomografía de coherencia óptica (OCT), corroboran el diagnóstico de EMD. La angiografía fluoresceínica evidencia el escape de líquido de los capilares retinianos demostrando la alteración de la barrera hemato-retiniana⁵. La OCT es un método diagnóstico no invasivo basado en la reflectividad óptica de la retina, que permite la visualización de estructuras de la retina y sus cambios patológicos *in vivo*, identificando los detalles morfológicos que previamente no se podían analizar sino a través de estudio histopatológico, como la evaluación del grosor retiniano y la presencia de edema²⁴⁻³⁰; así mismo, permite monitorear cuantitativamente la respuesta al tratamiento del EMD^{25,31}.

Tamizaje

La RPD puede progresar de manera irreversible, presentándose con pocos síntomas visuales; por esta razón, es

importante la realización de un examen oftalmológico completo temprano, con examen de fondo de ojo bajo dilatación pupilar de forma regular, para practicar las intervenciones correspondientes^{1,32}. Es recomendable que todas las personas con diabetes sean examinadas anualmente desde el momento de su diagnóstico y posteriormente cada 1 ó 2 años en quienes se encuentre evidencia mínima de retinopatía o ausencia de la misma^{33,34}. Consecuentemente, en aquellos pacientes en quienes se ha detectado algún grado avanzado de la misma, deben ser referidos prontamente a un oftalmólogo³⁴. Los pacientes de alto riesgo (duración de la enfermedad mayor a 10 años y en manejo con insulina) deben someterse a revisiones anuales por un optómetra u oftalmólogo experimentado^{1,17}. En las mujeres gestantes con diabetes no gestacional, se debe hacer el examen oftalmológico en el primer trimestre de la gestación^{1,32}. Es aquí cuando se hace realmente importante la intervención temprana de los médicos generales, familiares e internistas para la remisión oportuna de éstos pacientes. En el 2004, Sinclair *et al.*³⁵ realizaron un formato de diligenciamiento simple en el cual el médico puede plasmar información básica para el oftalmólogo, incluyendo el tiempo de evolución de la enfermedad, nivel de HbA1C y presencia de otras comorbilidades.

Una de las intervenciones en atención primaria de la salud más prometedoras en el tema, es la fotografía retiniana con lectura remota por expertos; de ésta manera se lograría proveer servicios de tamizaje en áreas en las cuales no existe la presencia constante de un oftalmólogo. Las fotografías de alta calidad son capaces de detectar la mayoría de los hallazgos significativos de RPD; además, tiene el potencial de mejorar la eficiencia y reducir los costos, dejando los exámenes más complejos para los pacientes con RPD avanzada establecida³⁴.

Tratamiento

El elemento más importante en el manejo de la RPD es la prevención y por ende, la modificación de los factores de riesgo sistémicos asociados³⁶. La reducción a largo plazo de complicaciones que amenazan la visión está asociada al control de la glucemia, de la HbA1C, de la presión arterial y de los niveles de lípidos³⁶. Un estricto control glucémico disminuye la tasa de progresión a retinopatía severa en aproximadamente 50%³⁷.

La aplicación de láser en el área macular ha sido el patrón de oro para el manejo del EMD por muchas décadas^{36,38,39}. Su aplicación focal (para el edema macular de tipo focal) reduce el riesgo de pérdida visual moderada en 50% a 3 años^{36,39}. Sin embargo, no hay una buena respuesta visual con este tratamiento para el edema difuso, por lo cual se han desarrollado otros tratamientos como la aplicación de inyecciones intravítreas de corticoesteroides (triamcinolona o dexametasona) o anti-angiogénicos (anti-VEGF), en combinación con láser y como monoterapia^{6,36,38,40}. La inyección intravítrea de corticoesteroides genera mejoría temporal de la agudeza visual, sin embargo puede aumentar la presión intraocular y causar cataratas⁶. Su aplicación está limitada a pacientes con antecedente de cirugía de catarata o vitrectomía con EMD refractario^{38,41}.

La inyección de anti-angiogénicos que inhiben el factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) se ha convertido en una buena alternativa para el manejo del EMD⁶. El objetivo de la aplicación de anti-angiogénicos en la cavidad vítrea es mejorar y estabilizar el EMD y, por ende, mejorar la calidad de vida la cual se ve amenazada con la pérdida de visión y el glaucoma neovascular que causa dolor ocular de difícil manejo⁶. La aplicación se realiza de acuerdo a diferentes esquemas de manejo⁴². La combinación de ranibizumab más fotocoagulación láser duplica la posibilidad de ganancia de tres o más líneas de visión en comparación con láser como monoterapia (RR 2.11, 95% CI 1.67-2.67) y disminuye la posibilidad de pérdida de tres líneas o más de visión (RR 0.29, 95% CI 0.15-0.55)⁴².

Finalmente, el manejo quirúrgico del EMD consiste en la remoción del vítreo. La vitrectomía es benéfica cuando hay anomalías en la interfase vítreo-retiniana, como tracción del vítreo sobre la retina^{6,25}. La decisión de realizar este manejo está basada en los hallazgos en la OCT asociado a baja agudeza visual²⁵.

Conclusiones

El EMD puede presentarse en cualquier etapa de la enfermedad^{4,5}. En ocasiones, progresa produciendo pocos síntomas visuales y sólo se detecta hasta que el daño se ha establecido de manera irreversible⁶; es por esto que el elemento más importante en el manejo de la retinopatía diabética es la prevención, mediante la concientización de los pacientes sobre la necesidad de la realización de un examen oftalmológico completo temprano y periódico, así como la modificación de los factores de riesgo sistémicos asociados³⁶ en la cual el médico general, familiar e internista juegan un papel fundamental.

Referencias bibliográficas

- Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*. 2012 Aug;12(4):346-54.
- Fraser CE, D'Amico DJ. Classification and clinical features of diabetic retinopathy. Uptodate. 2013. p. Topic 1783 Version 7.0.
- Targher G, Bertolini L, Zenari L, Lippi G, Pichiri I, Zoppini G, et al. Diabetic retinopathy is associated with an increased incidence of cardiovascular events in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2008 Jan;25(1):45-50.
- Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, Rizzo S, Kupperman B. General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2011 Jan;21 Suppl 6:S10-9.
- Schubert HD. 2012-2013 Basic and Clinical Science Course, Section 12: Retina and Vitreous. San Francisco, USA: *American Academy of Ophthalmology*; 2012.
- Zechmeister-Koss I, Huic M. Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) in the management of diabetic macular oedema: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2012 Feb;96(2):167-78.
- Lang GE. Diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2012 Jan;227 Suppl(suppl 1):21-9.
- Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64.
- Simó R, Hernández C. Advances in the medical treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2009 Aug;32(8):1556-62.
- Koo NK, Jin HC, Kim KS, Kim YC. Relationship between the morphology of diabetic macular edema and renal dysfunction in diabetes. *Korean J Ophthalmol*. 2013 Apr;27(2):98-102.
- Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Jun;100(3):298-305.
- Kramer CK, de Azevedo MJ, da Costa Rodrigues T, Canani LH, Esteves J. Smoking habit is associated with diabetic macular edema in Type 1 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications*. 2008 Jan;22(6):430.
- Zur D, Fischer N, Tufail A, Monés J, Loewenstein A. Postsurgical cystoid macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2011 Jan;21 Suppl 6(Vol. 21 Suppl. 6-Steroids and Macular Edema):S62-8.
- Dowler JG, Hykin PG, Hamilton AM. Phacoemulsification versus extracapsular cataract extraction in patients with diabetes. *Ophthalmology*. 2000 Mar;107(3):457-62.
- Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009 Mar;116(3):497-503.
- Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008 Nov;115(11):1859-68.
- Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2008 Jan;337:a918.
- Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, de Courten MP, Balkau B, McCarthy DJ, et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care*. 2003 Jun;26(6):1731-7.
- Zhang X, Saaddine JB, Chou C-F, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*. 2010 Aug;304(6):649-56.
- Ehrlich R, Harris A, Ciulla TA, Kheradiya N, Winston DM, Wirostko B. Diabetic macular oedema: physical, physiological and molecular factors contribute to this pathological process. *Acta Ophthalmol*. 2010 May;88(3):279-91.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984 Apr;102(4):527-32.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):786-806.
- Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jul;136(1):122-35.
- Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy (Review). *Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy*. 2011;(7).
- Schimel AM, Fisher YL, Flynn HW. Optical coherence tomography in the diagnosis and management of diabetic macular edema: time-domain versus spectral-domain. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011 Jul;42 Suppl:S41-55.
- Sayegh RG, Georgopoulos M, Geitzenauer W, Simader C, Kiss C, Schmidt-Erfurth U. High-resolution optical coherence tomography after surgery for vitreomacular traction: a 2-year follow-up. *Ophthalmology*. 2010 Oct;117(10):2010-7, 2017-2.
- Gallemore RP, Jumper JM, McCuen II BW, Jaffe GJ, Postel EA, Toth CA. Diagnosis of vitreoretinal adhesions in macular disease with optical coherence tomography. *Retina*. 2000;20:115-20.
- Chen T, Cense B, Pierce M. Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging. *Arch Ophthalmol*. 2005;(123):1715-1720.
- Nassif N, Cense B, Park B, et al. In vivo high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve. *Opt Express*. 2004;(12):367-376.
- Bottós JM, Elizalde J, Rodrigues EB, Maia M. Current concepts in vitreomacular traction syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;(23):195-201.
- Oishi A, Shimozone M, Mandai M, Hata M, Nishida A, Kurimoto Y. Recovery of photoreceptor outer segments after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 May;
- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010 Jul;376(9735):124-36.
- OPS. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Asoc Latinoam Diabetes*. 2006;1-80.
- Of S, Care diabetes M. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Am Diabetes Association*. 2016;39(January).
- Sinclair SH, Delvecchio C. The internist's role in managing diabetic retinopathy: screening for early detection. *Cleve Clin J Med*. 2004;71(2):151-9.
- Giuliani GP. Diabetic retinopathy: current and new treatment options. *Curr Diabetes Rev*. 2012 Jan;8(1):32-41.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993 Sep;329(14):977-86.

38. Thomas BJ, Shienbaum G, Boyer DS, Flynn HW. Evolving strategies in the management of diabetic macular edema: clinical trials and current management. *Can J Ophthalmol*. 2013 Feb;48(1):22–30.
39. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985 Dec;103(12):1796–806.
40. Wang H, Sun X, Liu K, Xu X. Intravitreal ranibizumab (lucentis) for the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical control trials. *Curr Eye Res*. 2012 Aug;37(8):661–70.
41. Comyn O, Lightman SL, Hykin PG. Corticosteroid intravitreal implants vs. ranibizumab for the treatment of vitreoretinal disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 May;24(3):248–54.
42. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Brunetti M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane database Syst Rev*. 2012 Jan;12(4):CD007419.