

Correlación entre grosor macular y capacidad visual en pacientes con retinopatía diabética y edema macular clínicamente significativo

Maria de los Dolores Alvarez Celorio, Jans Fromow-Guerra, José Luis Guerrero-Naranjo, Hugo Quiroz-Mercado

RESUMEN

Propósitos: Determinar si existe correlación entre la capacidad visual y el grosor macular en pacientes con retinopatía diabética proliferativa y edema macular concomitantes, antes y después del tratamiento macular con láser y fotocoagulación panretiniana. Evaluar si la aplicación de triamcinolona intravítreo modifica dicha correlación.

Métodos: Se registró la capacidad visual y el grosor macular mediante tomografía óptica coherente en ambos ojos de pacientes con retinopatía diabética y edema macular concomitantes, antes y después del tratamiento con láser. En uno de los ojos del paciente se aplicó triamcinolona intravítreo antes del láser. Tres meses después se midieron nuevamente la capacidad visual y el grosor macular.

Resultados: No se encontró correlación entre estas variables ni antes ni después del tratamiento.

Conclusiones: El tiempo de evolución del edema macular clínicamente significativo, así como el grado de retinopatía diabética pueden estar implicados en esta falta de correlación. El acetato de triamcinolona intravítreo no modificó la correlación en el grupo de ojos en los que fue administrado. Sería importante estudiar otros parámetros de la función macular y retiniana para valorar otros efectos de la administración intravítreo de esteroides, y de la fotocoagulación en ojos con retinopatía diabética proliferativa y edema macular clínicamente significativo concomitantes.

Palabras clave: Edema macular, tomografía óptica coherente, retinopatía diabética, triamcinolona.

SUMMARY

Purpose: To determine if there is correlation between best corrected visual acuity and macular thickness in eyes with proliferative diabetic retinopathy and concomitant clinically significant macular edema, before and after macular and scatter laser treatment. In addition, to determine if intravitreal triamcinolone modifies that correlation.

Methods: Best corrected visual acuity and macular thickness (using optic coherence tomography) were measured in both eyes of patients with diabetic retinopathy and concomitant macular edema before and after macular and scatter laser treatment. In one eye of each patient intravitreal triamcinolone was injected before the laser treatment. Best corrected visual acuity and macular thickness were measured 3 months latter.

Results: No correlation was found between the variables before or after the laser treatment.

Conclusions: There is no correlation between macular thickness and best corrected visual acuity. The degree of the retinopathy and the time in which the macular edema has been present could be implicated in this lack of correlation. Intravitreal triamcinolone did not modify the correlation. It would be important to study other parameters of macular and retinal function to assess other effects of the intravitreal steroids and laser treatment in eyes with proliferative diabetic retinopathy and concomitant clinically significant macular edema.

Key words: Macular edema, optic coherence tomography, diabetic retinopathy, triamcinolone.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud pública ya que más de 10% de la población adulta de nuestro país la presenta. Esta patología produce graves complicaciones crónicas tanto a nivel sistémico como ocular, entre las que destacan la nefropatía diabética, la neuropatía y la micro y

Hospital de la Asociación para Evitar la Ceguera. Vicente
Correspondencia: Dra. María de los Dolores Alvarez-Celorio, Hospital
de la Asociación para Evitar la Ceguera. Vicente García Torres 46, San
Lucas Coyoacán. 04030 México DF. Tels: 56-89-90-51, 55-57-19-06. E-
mail: loli_alvarez@hotmail.com

macroangiopatía diabéticas, las cuales disminuyen la calidad de vida de estos pacientes. A nivel ocular, se ha reportado que después de 20 años de iniciada esta enfermedad, 90% de los pacientes con DM tipo 1, y 60% de los pacientes con DM tipo 2 presentan datos de retinopatía diabética. Ésta, inicialmente es asintomática, pero constituye la segunda causa de ceguera irreversible (1). Cuando se presenta retinopatía diabética proliferativa, el tratamiento es la fotocoagulación panretiniana para evitar la pérdida visual severa.

La primera causa de disminución de agudeza visual en los pacientes diabéticos es el edema macular clínicamente significativo (EMCS) (2), el cual se presenta en pacientes con cualquier grado de retinopatía diabética (3). Afecta aproximadamente 29% de los pacientes diabéticos con más de 20 años de evolución (4).

Para diagnosticar EMCS, el paciente debe presentar uno de los tres siguientes criterios: engrosamiento de la retina en las 500 micras del centro de la mácula; exudados duros en las 500 micras del centro de la mácula si es que están asociados con engrosamiento de la retina adyacente; o un área de engrosamiento retiniano mayor de un área de disco, si se localiza a menos de un área de disco del centro de la mácula.

El estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study ETDRS*) demostró el beneficio de la fotocoagulación focal con láser para el EMCS, al reducir en 50% el riesgo de pérdida visual moderada, aunque sólo 3% de los pacientes muestran mejoría visual (5). Además, se ha reportado un incremento del EMCS en los pacientes con retinopatía diabética proliferativa concomitante sometidos a fotocoagulación panretiniana (6).

La fisiopatogenia del EMCS aún no es bien conocida, aunque se sabe que existe una ruptura de la barrera hematorretiniana interna, la cual está mediada por la producción de factores pro-angiogénicos liberados por la retina isquémica los cuales, además, incrementan la permeabilidad vascular (7).

El más importante de los factores implicados en la génesis del EMCS es el factor de crecimiento endotelial vascular el cual, se ha demostrado, se produce por la retina isquémica, aumenta la permeabilidad vascular y favorece la angiogénesis (8,9).

La alta prevalencia del EMCS y la ausencia de un tratamiento altamente efectivo, ha dado pie a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas (10).

El acetónido de triamcinolona (Kenalog ®) es un esteroide en suspensión que ha sido utilizado en forma intravítreo para el tratamiento de la vitreorretinopatía proliferativa (11, 12), la neovascularización retiniana (13, 14), neovascularizaciones coroideas (15-16), uveítis no infecciosas (17, 18) y, recientemente, como adyuvante en el tratamiento del EMCS (8). Además, estudios previos demostraron que la ruptura de la barrera hematorretiniana secundaria a la fotocoagulación panretiniana era menor cuando se administraba triamcinolona intravítreo (19). Estudios recientes han demostrado que los corticoesteroides como la triamcinolona inhiben la expresión del gen del factor de crecimiento endotelial vascular, siendo éste al menos uno de los mecanismos de

acción por los cuales disminuyen la angiogénesis y la permeabilidad vascular, limitando o reduciendo el edema (20).

Los métodos disponibles hasta hace unos años para diagnosticar el edema macular, definido como un engrosamiento de la retina en esta zona, eran la biomicroscopia y las fotografías estereoscópicas. Ambos métodos son cualitativos y poco sensibles para detectar pequeñas variaciones del grosor macular.

Actualmente contamos con la tomografía óptica coherente (OCT) que es un método diagnóstico nuevo, que permite obtener mediciones cuantitativas reproducibles del grosor macular (21). Este sistema se basa en la interferometría de baja coherencia, lo que permite obtener imágenes topográficas de la reflectividad óptica de la retina, con una alta resolución. Se puede comparar con una ecografía modo B, sólo que el OCT mide la reflectividad óptica y no la acústica, con una resolución de 10 micras. Las imágenes obtenidas se muestran con una escala de color en donde las zonas de alta reflectividad se representan con colores cálidos y brillantes, y las zonas con baja reflectividad corresponden a las áreas representadas con colores fríos. La medida del grosor retiniano se obtiene directamente de los cortes realizados, y se calcula como la distancia medida entre la interfase vitreoretiniana y la zona de alta reflectividad (roja) que corresponde al epitelio pigmentado de la retina y coriocapilaris (22). Actualmente es el método más preciso para determinar el grosor macular y documentar cambios en el mismo.

Siendo el EMCS la primera causa de pérdida visual en los pacientes con DM, buscar la correlación entre la magnitud del edema y la capacidad visual, así como el efecto de las modalidades terapéuticas a nuestro alcance, es de gran importancia ya que podría representar un factor pronóstico, un parámetro de seguimiento y una forma de comparar la eficacia de varios tratamientos en este grupo de pacientes.

Por lo anterior, el objetivo de este estudio es determinar si existe correlación entre el grosor macular medido por tomografía óptica coherente (OCT) y la capacidad visual (CV) en 3 grupos de ojos con edema macular clínicamente significativo (EMCS) y retinopatía diabética proliferativa (RDP), y determinar si esta correlación se modifica con el tratamiento. El primer grupo consta de ojos con EMCS sin tratamiento, el segundo consta de ojos con EMCS fotocoagulado, y el tercero de ojos con EMCS fotocoagulado y triamcinolona intravítreo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, y comparativo. Se incluyeron pacientes de ambos sexos con DM tipo 2, mayores de 35 años, con EMCS y RDP bilateral y capacidad visual mayor o igual a 1/10 en ambos ojos y que aceptaron participar en el estudio (previa firma de formato de consentimiento informado).

Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de glaucoma, con fotocoagulación o cirugía intraocular previa, con

rubeosis no limitada al borde pupilar, presencia de desprendimiento de retina traccional o hemorragia vítreo densa, opacidad de medios, o en tratamiento con otros esteroides.

En la primera visita se tomó la capacidad visual de todos los pacientes y se realizó un OCT basal de ambos ojos. Los 26 ojos recibieron el tratamiento recomendado para su patología de base (retinopatía diabética proliferativa y edema macular clínicamente significativo) el cual consiste en fotocoagulación panretiniana y tratamiento selectivo macular. En la misma cita se eligió al azar un ojo de cada paciente, al cual se le aplicó triamcinolona intravítreo. La selección era al azar cuando la capacidad visual era igual en ambos ojos, de otro modo, se inyectaba al ojo de peor capacidad visual, por consideraciones éticas. Se repitieron las mediciones de la capacidad visual y del grosor macular a los 3 meses. Los ojos que sólo recibieron tratamiento con láser, formaron el grupo "FC" (fotocoagulación). Los ojos que recibieron tratamiento con láser y triamcinolona intravítreo formaron el grupo "FC+K" (fotocoagulación más Kenalog®).

La inyección de la triamcinolona intravítreo se realizó bajo dilatación farmacológica, se aplicó anestésico tópico (tetracaína al 0.5%), y se hizo asepsia y antisepsia con solución de povidona al 5%. Se inyectaron 4 mg (0.1cc) de Kenalog® en la cavidad vítreo a 4 mm del limbo en el cuadrante temporal superior. Se comprobó la permeabilidad de los vasos retinianos mediante oftalmoscopia indirecta y se tomó la presión intraocular. El paciente se aplicó gotas de esteroide con antibiótico por 3 días posterior a la inyección.

El OCT se hizo en ambas ocasiones por el método de fijación interna. Se realizaron seis cortes radiados de 6 mm, con intervalos de 30 grados, los cuales pasan por el centro de la mácula. Utilizando la información de estos cortes, el software del equipo produjo un mapa retiniano dividido en 9 zonas, correspondiendo la zona central a la fóvea. En cada zona se especifica el valor en micras del grosor retiniano. El valor del grosor foveal se correlacionó con la capacidad visual del paciente en las diferentes mediciones.

El tratamiento selectivo macular (o parrilla) se hizo unas horas antes de aplicar la triamcinolona, y la panfotocoagulación se inició 3 días después, constando de 2000 disparos de 500 micras, siendo completada en 4 sesiones semanales. El tratamiento se extendió desde las arcadas vasculares hasta el ecuador en los sectores superior e inferior, y de 1 diámetro papilar nasal a la papila hasta el ecuador en el sector nasal, y de 2 diámetros papilares temporales a la fóvea hasta el ecuador en el sector temporal.

Se realizaron las pruebas estadísticas utilizando pruebas paramétricas y no paramétricas, así como estadística descriptiva. Se utilizaron pruebas de correlación de Spearman.

RESULTADOS

Fueron incluidos en el estudio 26 ojos de 13 pacientes (6 masculinos y 7 femeninos) con retinopatía diabética proliferativa y edema macular clínicamente significativo. De estos pacientes, 5 (38.5%) presentaban hipertensión

arterial sistémica y ninguno tenía insuficiencia renal crónica terminal. El control metabólico era bueno en 38.5% (5 pacientes) y malo en el 61.5% (8 pacientes). La edad promedio fue de 58.23 años (48-72, SD 7.46). El tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus fue de 13 años en promedio (7-20, SD 4.48).

La capacidad visual inicial de todos los ojos fue de -1.18 a 0.00, con un promedio de -0.4131 (SD 0.32) LogMar. La capacidad visual de todos los ojos a los 3 meses del tratamiento fue similar: -1.18 a 0.00, con un promedio de -0.4146 (SD 0.36) LogMar. El grosor macular central basal fue de 265 micras en promedio (158-676, SD 116 micras), y a los 3 meses fue de 238 micras (139-391 SD 62.59 micras).

No existieron diferencias en la edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la insuficiencia renal y el control metabólico entre los dos grupos de ojos (Fc y FC+K), ya que en cada paciente se eligió al azar uno de los 2 ojos para la inyección del esteroide intravítreo ($p=1.00$).

La capacidad visual inicial en el grupo Fc fue en promedio de -0.28 (-1.00-0.00 SD 0.30) LogMar, mientras que en el grupo Fc+K fue en promedio de -0.54 (-1.18-0.00 SD 0.31) LogMar, existiendo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0.039$). Esto se debe a que la inyección del esteroide se realizaba en el ojo de peor visión cuando había diferencias de capacidad visual entre los mismos, o al azar cuando la capacidad visual era igual en ambos ojos. La capacidad visual a los 3 meses en el grupo Fc fue en promedio de -0.31 (-1.00-0.00 SD 0.34) LogMar, mientras que en el grupo Fc+K fue de -0.51 (-1.18-0.00 SD 0.36) LogMar, sin haber en este momento diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.15$).

El OCT central basal en el grupo Fc fue en promedio de 229.92 micras (158-421 SD 75 micras), mientras que en el grupo Fc+K fue en promedio de 301.92 micras (173-676 SD 140 micras). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.14$). En el grupo Fc el promedio del OCT central a los 3 meses fue de 233.69 micras (161-391 SD 62 micras), mientras que el grupo Fc+K fue de 242.31 micras (139-367 SD 64 micras), sin existir diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0.72$).

Las variaciones en la capacidad visual no fueron estadísticamente significativas en ningún grupo (Fc $p=0.79$, FC+K $p=0.72$), al igual que los cambios en el grosor macular en ambos grupos (Fc $p=0.35$, Fc+K $p=0.10$).

Se encontró una correlación negativa baja ($R^2=0.30$) entre la capacidad visual inicial y el grosor macular inicial de los 26 ojos, aunque ésta desaparece al quitar el valor extremo (figura 1).

No hubo correlación entre la capacidad visual inicial y el grosor macular inicial del grupo Fc (figura 2).

Se encontró una correlación negativa moderada entre la capacidad visual inicial y el grosor macular inicial del grupo Fc+K ($R^2=0.50$) (figura 3).

No hubo correlación entre la capacidad visual final (3 meses) y el grosor macular final (3 meses) en ninguno de los 2 grupos (figura 4).

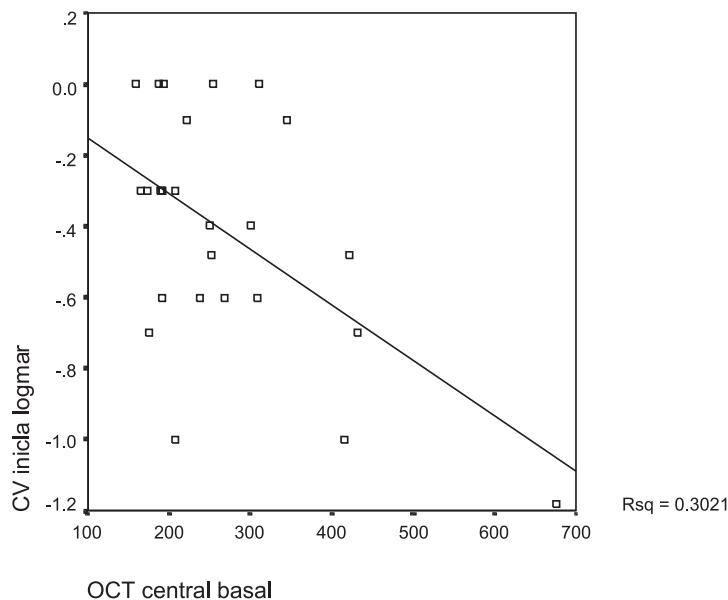


Fig. 1. Correlación entre capacidad visual inicial y grosor macular inicial (26 ojos, antes del tratamiento).

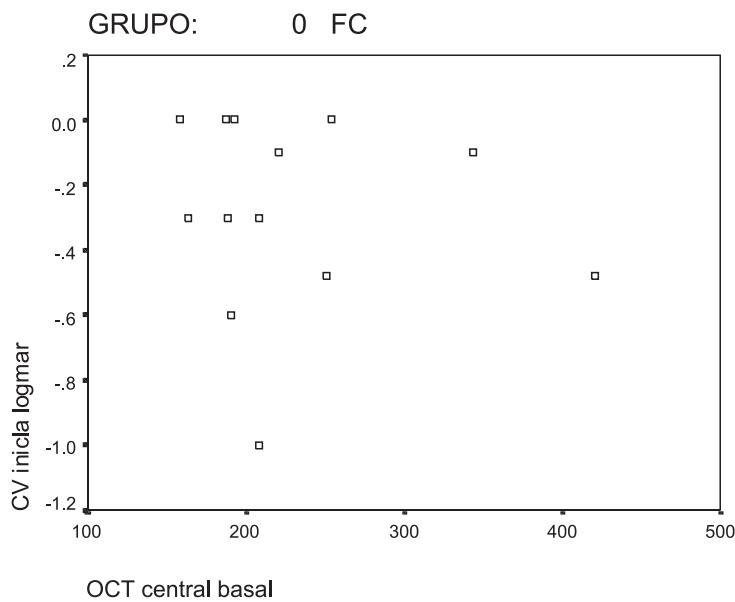


Fig. 2. Correlación entre capacidad visual inicial y grosor macular inicial (grupo "FC" antes del tratamiento).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

En este estudio buscamos determinar si existía correlación entre el grosor macular y la capacidad visual en pacientes con retinopatía diabética proliferativa y edema macular clínicamente significativo concomitantes. Como se muestra en las figuras, sólo se encontró una correlación negativa baja entre la capacidad visual inicial y el grosor macular inicial de ambos grupos. Sin embargo, esta correlación desaparece si se elimina el valor extremo mostrado en la gráfica. Después del tratamiento selectivo macular y de la aplicación del esteroide intravítreo, tampoco existió correla-

ción. No existen reportes previos en los que se mida la correlación entre el grosor macular y la capacidad visual exclusivamente en ojos con retinopatía diabética proliferativa y EMCS concomitante antes y después del tratamiento macular con láser, ni antes y después de la administración de triamcinolona intravítrea.

Existen varios reportes en la literatura médica en donde se sugiere que sí existe cierta correlación entre estas dos variables. Hee MR y col. (22) documentan una correlación significativa ($R^2=0.76$) entre el grosor macular y la capacidad visual también medida en LogMar en un grupo de 75 ojos de pacientes con retinopatía diabética no proliferativa,

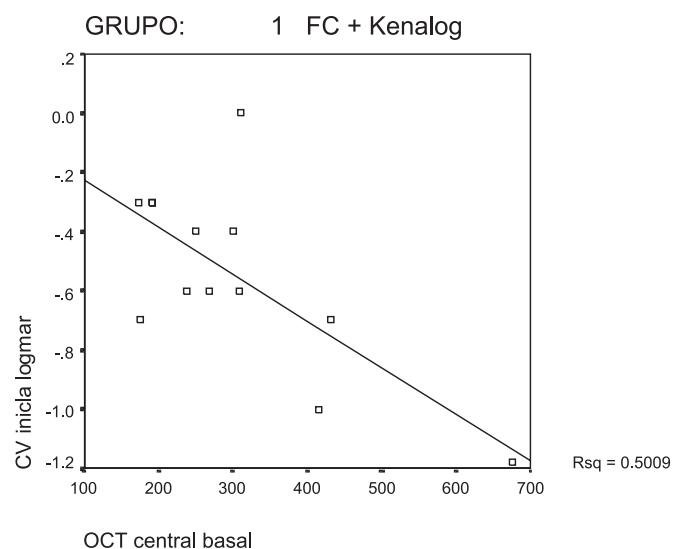


Fig. 3. Correlación entre capacidad visual inicial y grosor macular inicial (grupo "FC+K", antes del tratamiento).

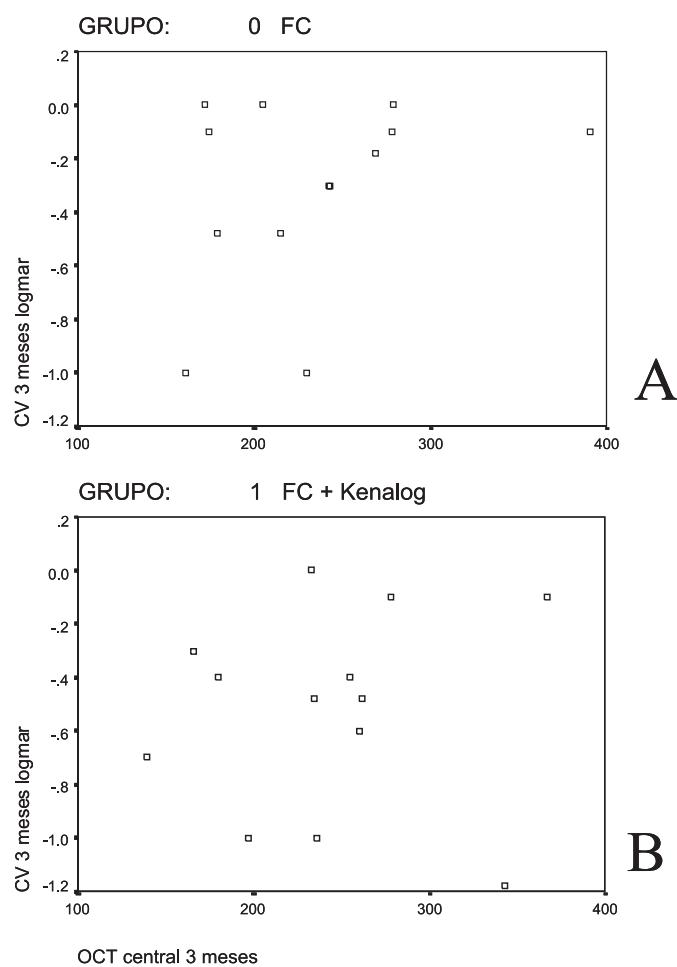


Fig. 4. A: Correlación entre capacidad visual final y grosor macular final (3 meses después del tratamiento, grupo "FC").
B: Correlación entre capacidad visual final y grosor macular final (3 meses después del tratamiento, grupo "FC+K")

de los cuales sólo 33 tenían edema macular clínicamente significativo. Sin embargo, también reporta dos casos en los que cambios considerables del grosor macular (100 micras) medidas por OCT después de fotocoagulación selectiva, no se acompañaron de cambios en la capacidad visual de estos pacientes. Sánchez-Tocino y col. (23) buscaron correlación entre CV y OCT en 148 ojos con retinopatía diabética proliferativa y no proliferativa con y sin EMCS. Ellos encontraron una alta correlación entre CV y OCT ($R^2=0.65$). Sin embargo, sólo 28 ojos tenían retinopatía diabética proliferativa con EMCS. Estos autores, además, buscaron determinar si la edad es un factor que determine cambios en la capacidad visual en relación con el grosor macular y concluyeron que la edad del paciente no interviene en la relación de estas dos variables. Otani y col. (24) reportan que la CV correlacionó moderadamente con el grosor macular en pacientes con DM (-0.64 coeficiente de correlación) y concluyen que el grosor retiniano refleja la CV en ojos con EMCS. Sin embargo, no aclaran el grado de retinopatía diabética de estos pacientes. Hee y col. (25) reportan una buena correlación entre grosor macular y CV en un grupo heterogéneo de ojos con retinopatía diabética no proliferativa, proliferativa y sin retinopatía diabética, con y sin edema macular clínicamente significativo.

Existe la probabilidad de que sí exista una correlación no detectada por nosotros, debido al bajo poder del estudio. De hecho, en los estudios mencionados se muestra cierto grado de correlación. Sin embargo, estos trabajos no pueden ser comparados con el nuestro, pues incluyen ojos con diversos grados de retinopatía diabética, con y sin edema macular clínicamente significativo, e incluso ojos sin retinopatía diabética. Nosotros sólo incluimos a pacientes con retinopatía diabética proliferativa y edema macular clínicamente significativo concomitantes.

Algunos autores como Otani y col. (26) sugieren que la duración del edema macular clínicamente significativo es un factor para el pronóstico visual. Incluso Lewis (11) refiere que una menor duración de EMCS puede estar asociada con mejor pronóstico en la CV después del tratamiento con vitrectomía. Sin embargo, debido al sesgo de memoria, y al sesgo de detección temprana, no fuimos capaces de obtener estos datos. Nuestros pacientes llegan al Hospital ya con retinopatías diabéticas muy avanzadas y con agudezas visuales pobres de larga evolución, sin que el paciente pueda precisar con detalle cuándo empezó a bajar su agudeza visual. Además, las variaciones en el poder refractivo del cristalino asociadas con cambios en el control metabólico hacen más difícil obtener esta información. Probablemente sí exista cierta correlación entre el grosor macular y la capacidad visual en etapas tempranas, pero el daño ocasionado en los fotorreceptores por la persistencia del edema macular, y la progresión de la retinopatía diabética aunada a la hipoxia retiniana condicionen mayores cambios en la función macular y una pérdida de esta correlación.

Por otro lado, la función visual abarca no sólo la capacidad visual como el mínimo ángulo de discriminación entre dos puntos, sino también la sensibilidad al contraste, la vi-

sión al color y la sensibilidad en un campo visual para detectar estímulos con distinta intensidad. Por este motivo, se han realizado estudios como el de Talwar D. Y col. (27). Ellos estudian los cambios en la agudeza visual y en la sensibilidad al contraste en pacientes con EMCS antes y después del tratamiento selectivo macular con láser, y encuentran una mejoría significativa de la sensibilidad al contraste, mientras que la CV sólo se mantiene estable. Concluyen que los cambios en la CV y en la sensibilidad al contraste son independientes uno del otro.

Recientemente, utilizando el electrorretinograma multifocal (ERG-m), se ha comenzado a estudiar de forma más específica la función retiniana del área macular. Greenstein y col. (28) estudiaron el tipo y extensión de la disfunción retiniana asociada con el EMCS en pacientes con retinopatía diabética proliferativa y no proliferativa. Utilizando el electrorretinograma multifocal, demostraron que las respuestas locales están retardadas y disminuidas en su amplitud y, además, que estos cambios también estaban presentes en zonas de la retina sin cambios clínicos ni fluorangiográficos. Sugieren que esto último se debe a efectos de la hipoxia retiniana. En otro trabajo, los mismos autores (29) concluyen que el tratamiento macular con láser produce cambios en la función visual, ya que ellos notan incrementos en el tiempo implícito de respuesta y disminución de la amplitud. Notaron cambios en el ERG-m, pero la sensibilidad a los estímulos se conservó y la CV se estabilizó. Sugieren que estos resultados pueden estar relacionados con la hipoxia de la retina, edema residual o avance del grado de retinopatía diabética en los 3 meses de seguimiento. También podrían ser secundarios a daño producido directamente por las quemaduras del láser. Sugieren evaluar la función retiniana y la función visual con ERG-m, campos visuales, pruebas de visión al color y de sensibilidad al contraste, y no sólo con la toma de la capacidad visual. Desafortunadamente, estos autores no tomaron en cuenta el grosor macular.

La función macular, por lo tanto, es muy compleja, y para poder evaluarla en forma más completa es necesario realizar varias pruebas psicofísicas. Además, el área macular está expuesta a un importante daño en los pacientes con diabetes mellitus ya que el área de la retina más afectado por esta enfermedad es el polo posterior que está sujeto a daño por tracción, isquemia y edema, en forma dinámica y progresiva.

En conclusión, en este grupo de ojos con RPD y EMCS concomitantes, no existió correlación entre la CV y el grosor macular medido por OCT. El tiempo de evolución del EMCS, así como el grado de retinopatía diabética pueden estar implicados en esta falta de correlación. No existen reportes previos en los que se mida la correlación entre el grosor macular y la capacidad visual en ojos con triamcinolona intravítreo y EMCS. El acetato de triamcinolona intravítreo no modificó la correlación en el grupo de ojos en el que fue administrado. Sería importante estudiar otros parámetros de la función macular y retiniana para valorar otros efectos de la administración intravítreo.

de esteroides, y de la fotocoagulación en ojos con RPD y EMCs concomitantes.

REFERENCIAS

1. Mensaje de la Sociedad Mexicana de Oftalmología 2002 en materia de prevención de la retinopatía diabética. *Oftalmología Mexicana* 2002, 9(9).
2. Aiello LP, Gardner TW, King GW, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, Klein R. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 1998, 21:143-156.
3. Ginsburg L, Aiello L. Diabetic Retinopathy: classification, progression and management. Focal Points. Clinical Modules for Ophthalmologists 1993, 11(7).
4. Klein R, Klein BEK, Moss SE y col. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984, 91:1464-1474.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985, 103:1796-1806.
6. McDonald HR, Schatz H. Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985, 92:388-393.
7. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, Baumal C. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002, 109:920-927.
8. Aiello LP, Avery R, Arrigg P, Keyt BA, Jampel D, Shah ST y col. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *New Eng J Med* 1994, 331:1480-1487.
9. Antonetti DA, Barber AJ, Khin S Lieth E, Tarbell JM, Gardner TW, Penn State Retina Research Group. Vascular permeability in experimental diabetes associated with reduced endothelial occludine content. *Diabetes* 1998, 47:1953-1959.
10. Lewis H. The role of vitrectomy in the treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001, 1:123-125.
11. Tano Y, Chandler D, Machemer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1980, 90:810-816.
12. Jonas JB, Hayler JK, Panda JS. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2000, 84:1064-1067.
13. Antoszyk AN, Gottlieb JL, Machemer R, Hatchell DL. The effects of intravitreal triamcinolone acetonide on experimental preretinal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993, 231:34-40.
14. Danis RP, Bingaman DP, Yang Y, Ladd B. Inhibition of preretinal and optic nerve neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmology* 1996, 103:2099-2104.
15. Challa JK, Gillies MC, Penfold PL y col. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust NZ J Ophthalmol* 1998, 26:277-281.
16. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetonide in age related macular degeneration. *Retina* 2000, 20:244-250.
17. Benitez del Castillo JM, García Sanchez J. Inyección intravítreas de tiamcinolona acetónico en uveítis no infecciosas. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2001, 76:661-664.
18. Martidis A, Duker JS, Puliafito CA. Intravitreal triamcinolone for refractory cystoid macular edema secondary to birdshot retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2002, 119:1380-1383.
19. Wilson CA, Berkowits BA, Sato Y, Ando N, Handa HT, de Juan E. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992, 110:1155-1159.
20. Lovestam A, Agarth E. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998, 341(2-3):309-315.
21. Massin P, Vicaut E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2001, 119:1135-1142.
22. Hee MR, Puliafito CA, Carlton W, Ducker JS, Reichel E, Rutledge B y col. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995, 113:1019-1029.
23. Sánchez-Tocino H, Álvarez-Vidal A, Maldonado MJ, Moreno-Montañés J, García-Layana A. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002, 43:1588-1594.
24. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmol* 1999, 127:688-693.
25. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR y col. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998, 105:360-370.
26. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmol* 1999, 127:688-693.
27. Talwar D, Sharma N, Pai A, Azad RV, Kohli A, Virdi PS. Contrast sensitivity following focal laser photocoagulation in clinically significant macular edema due to diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2001, 29(1):17-21.
28. Greenstein VC, Holopigian K, Hood DC, Seiple W, Carr RE. The nature and extent of retinal dysfunction associated with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000, 41:3643-3654.
29. Greenstein VC, Chen H, Hood DC, Holopigian K, Seiple W, Carr RE. Retinal function in diabetic macular edema after focal laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000, 41:3655-3664.