

Retinopatía diabética proliferativa de alto riesgo y su manejo con mayor fotocoagulación inicial*

Virginia Rivera-Robles, Marisa Flores-Aguilar, Alfredo Celis de la Rosa

RESUMEN

Propósito: Evaluar la eficacia de un esquema mayor de fotocoagulación panretiniana con relación al estándar, sugerido por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) en la regresión de la retinopatía diabética proliferativa (RDP) de alto riesgo cuando se aplica como manejo inicial.

Diseño: Ensayo clínico controlado (pareado).

Material y métodos: Se trataron cuarenta ojos de veinte pacientes con RDP bilateral con 3 y 4 características de alto riesgo (CAR) para pérdida visual. Un ojo recibió el esquema experimental de 3,000 marcas de láser y el otro ojo fue tratado con el esquema de 1,500. Dos observadores independientes con fotografías clínicas y angiofluoresceína de retina, midieron la regresión de las CAR. Exámenes de laboratorio fueron practicados para conocer el control metabólico, daño renal y riesgo aterogénico.

Resultados: Las diferencias entre los dos grupos estudiados son estadísticamente significativas ($P=0.022$). Los pacientes tratados con 3,000 marcas tienen 11 veces más posibilidades de regresión de las CAR que el grupo de 1,500 (odds ratio de 11.0, con un intervalo de confianza de 1.42 a 85.2).

Conclusiones: Las características de la población estudiada fueron: Diabetes de larga duración, hipertensión, pobre control metabólico, albuminuria clínica, riesgo alto de aterogenicidad. Éstas fueron homogéneas y no influenciaron los resultados. Un esquema de fotocoagulación con más cantidad de marcas en pacientes con retinopatía diabética proliferativa de alto riesgo puede ser efectivo para un mejor control de la enfermedad.

Palabras clave: Retinopatía diabética proliferativa, panfotocoagulación retiniana.

SUMMARY

Purpose: To evaluate the efficacy of stronger than standard laser panretinal photocoagulation spots as suggested by the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), for regression of high risk PDR, when applied as initial therapy.

Design: Control clinical trial (paired).

Material and methods: Forty eyes of twenty patients, with bilateral PDR, and 3 to 4 high risk factors for visual loss were included. One eye randomized to receive experimental treatment of 3,000 laser spots and the other with 1,500 spots. Two mask independent observers, with clinical photographs and fluorescein angiography, measured regression of high risk factors. Laboratory test was performed to established metabolic and renal status, and atherogenic risk.

Results: Difference between study groups was statistically significant ($p=0.022$). Patients, treated with 3000 spots, had eleven times more chance of regression of high-risk characteristics than other group (odds ratio of 11.0, confidence interval of 1.42 to 85.2).

Conclusions: Characteristics of population studied were long-term diabetes, hypertension, poor metabolic control, clinical albuminuria, and high-risk atherogenesis. These were homogeneous and did not influence results. A larger number of panretinal photocoagulation spots in patients with high risk PDR may be effective in a better control of the disease.

Key words: Proliferative diabetic retinopathy, panretinal photocoagulation.

*Trabajo presentado en el XXVI Congreso Mexicano de Oftalmología, Veracruz, 7 a 11 de agosto de 2004.

Hospital de especialidades. Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dra. Virginia Rivera Robles. Garibaldi 2820. Providencia Sur. Guadalajara Jalisco. Tel: (33) 3642 9389, Maviriv @ hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética proliferativa (RDP) es una complicación microvascular específica de la diabetes mellitus (DM); se caracteriza por formación de nuevos vasos sobre retina, disco óptico o iris, contracción de vítreo y tracción de tejido neoformado, hemorragias severas y desprendimiento de retina.

La DM es la primer causa de ceguera no reversible en personas en edad productiva, su prevalencia en México es de las más altas del mundo y se ha reportado en 8.2% (1). Aunque las enfermedades arterial y renal son las principales causas de muerte en pacientes con diabetes, las complicaciones oculares son las principales determinantes de incapacidad (2, 3). La forma proliferativa de la retinopatía diabética (RD) es la causa de 90% de los casos de pérdida visual severa que conduce a ceguera total e irreversible (2).

El pronóstico visual de los pacientes con RDP antes del desarrollo de la fotocoagulación con láser fue muy pobre, la incidencia de ceguera era por lo menos de 50%, dentro de los primeros 5 años del inicio de la enfermedad (4). La introducción de la fotocoagulación con láser revolucionó el manejo de la RDP y su efectividad fue claramente documentada por el primer ensayo clínico de fotocoagulación para RD; el Diabetic Retinopathy Study (DRS por sus siglas en inglés) (5, 6) demostró que los ojos que recibieron tratamiento presentaron 50% menos de pérdida visual severa, en relación con los que no recibieron tratamiento con láser de argón (800-1,600 marcas de 500 micras). Resultados similares fueron observados en el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (7, 8) en el cual usaron parámetros similares que el DRS para fotocoagulación panretiniana (FPR).

Sin embargo, el beneficio del tratamiento no se obtiene en todos los pacientes y es necesario recurrir a medidas adicionales de manejo. Estudios subsecuentes de fotocoagulación con láser han demostrado que algunos pacientes con RDP requieren una FPR mucho más extensa para inducir regresión de la neovascularización (9-11).

Preguntas en relación con la cantidad óptima de tratamiento con láser, características de tratamiento adicional, incremento de láser en manejo inicial o en el complementario, por citar algunas, no fueron contestadas por el DRS.

El presente estudio evalúa la regresión de RDP con un esquema de tratamiento inicial con el doble de la cantidad de marcas de láser de argón de la estipulada por el DRS, comparándolo con el esquema tradicionalmente aceptado.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado (pareado) en el Servicio de Oftalmología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), previa aprobación por el Comité de Ética e Investigación. Fueron revisados pacientes con diagnóstico de RDP de alto riesgo, referidos de los hospitales regionales de zona 45, 46 y 110 del IMSS en la ciudad de

Guadalajara Jalisco, durante el periodo comprendido de julio del 2001 a diciembre del 2002.

Se seleccionaron aquellos que presentaran RDP con 3 o 4 CAR en ambos ojos, con DM tipo 2 y medios ópticos transparentes, para poder efectuar adecuadamente el tratamiento y estar de acuerdo con el estudio una vez que se les brindó toda la información. No se incluyeron en el estudio pacientes con formas severas de nefropatía (12), antecedentes de tratamientos previos de láser o los que no cumplieron con sus citas para estudios y tratamiento. Se eliminaron del protocolo, aquellos que presentaron datos de progresión de la enfermedad como hemorragia, aumento de neovasos o desprendimiento de retina y, por último, los que abandonaron el control.

Procedimiento

El examen inicial comprendió una historia clínica completa. Se consideró nefropatía diabética severa a pacientes que estuviesen en programa de diálisis. Fue elaborada historia clínica oftalmológica: la agudeza visual fue medida con cartilla de Snellen a 6 metros. El examen de fondo de ojo se hizo con oftalmoscopio indirecto y biomicroscopia con lente de Goldmann de 3 espejos. Se definió como RDP de alto riesgo a los pacientes que presentaron 3 o 4 de las características de alto riesgo definidas en el DRS: 1. presencia de nuevos vasos, 2. nuevos vasos en el disco, 3. severidad de los nuevos vasos, 4. presencia de hemorragia prerretiniana o en vítreo. Se consignaron las variables a estudiar en una hoja de recolección de datos y antes del inicio del tratamiento se solicitaron los siguientes estudios:

Exámenes generales de laboratorio

Se tomaron exámenes generales tendientes a establecer grado de control metabólico, daño renal y riesgo aterogénico. Todas las mediciones se realizaron utilizando estuches de reactivos comercialmente disponibles (Boehringer Mannheim GMBH, Mannheim Germany) con coeficiente de variación intra e interensayo menor de 3%. A todos los pacientes se les determinó glucosa sérica por medio de glucosa oxidasa, hemoglobina glucosilada (Hb A-1) por medio de IMX, lípidos séricos como colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos por medio de espectrofotómetro por métodos enzimáticos, así como también la determinación de microalbuminuria y creatinina por procedimiento colorimétrico. Los exámenes se tomaron previo a tratamiento a los 6 y 12 meses.

Exámenes oftalmológicos específicos

1. Registros fotográficos con metodología recomendada por el grupo de estudio Eurodiab (13), método que sólo requiere cuatro fotografías por paciente: dos no estereoscópicas con cámara de 45°, en campo temporal a la papila y otro de papila y nasal a papila.
2. Fluoresceinoangiografía retiniana (FAG).
3. Campo visual con campímetro automatizado. central 30-2 y periférico 60-4.

Grupos de estudio

La asignación del esquema de tratamiento se efectuó al azar, con un sorteo de sobres cerrados, que indican el tipo de esquema que recibirá el ojo derecho y, consecuentemente, el

otro ojo recibe el esquema opuesto al del sorteado. El tratamiento en todos los casos fue aplicado por el autor principal. Se formaron 2 grupos:

Grupo A : esquema de 1,500 impactos, cuatro sesiones de 350 marcas cada semana .

Grupo B: esquema de 3,000 impactos, cuatro sesiones de 750 marcas cada semana.

Descripción de la técnica

1. Anestesia local con gotas oftálmicas de proparacaína.
2. Se utilizó láser de argón marca Zeiss, longitud de onda verde.
3. Lente de Goldmann de 3 espejos.
4. Parámetros: 500 micras, duración 0.1, intensidad de acuerdo con el blanqueamiento deseado. Para edema macular diámetro de 100 micras con técnica focal o rejilla según se requiera.
5. Número de impactos o disparos. Grupo A: 375 impactos por sesión (4 sesiones). Grupo B: 750 impactos por sesión. En ambos casos, se programaron 4 sesiones de tratamiento con diferencia de una semana entre cada tratamiento.
6. Primera sesión en cuadrante nasal inferior y delimitación de área macular, con dos líneas a 2 diámetros temporal al centro de la macula; segunda sesión temporal inferior; tercera sesión nasal superior y cuarta sesión temporal superior. En los pacientes del grupo A las marcas se localizaron hasta ecuador, mientras que en el grupo B se extendieron a la periferia; se dejó medio diámetro de disco alrededor de papila y del lado temporal dos diámetros papilares temporal al centro de la fóvea.
7. De encontrar edema macular clínicamente significativo, se efectuó tratamiento del edema en la primera sesión en todos los casos.
8. En caso de existir HV localizada que impida seguir el diseño propuesto, se efectuó el ajuste de acuerdo con cada caso.

Seguimiento

Los pacientes fueron examinados a las 6 semanas, 3 , 6, 9 meses y al año. Los exámenes de laboratorio posterior a tratamiento se tomaron a los 6 meses y al año, al igual que las fotografías clínicas y la FAG. En relación con la campimetría sólo se tomó un control en los primeros 6 meses de terminado el tratamiento.

Dos observadores independientes que desconocían el esquema de tratamiento aplicado a cada ojo midieron la regresión de las CAR, mediante las FC y la FAG. Estos observadores son médicos oftalmólogos con subespecialidad en retina, miembros de la Asociación de Retina de Occidente

La regresión de la actividad de la enfermedad se definió como una reducción estable del número total de las características de alto riesgo a dos o menos por una duración mínima de 12 meses.

El análisis estadístico se efectuó mediante regresión logística condicional pareando por sujeto, (programa Egret). Se definió como variable independiente al esquema de tratamiento de fotocoagulación panretiniana con láser de argón y la variable dependiente a la regresión de las características de alto riesgo.

RESULTADOS

Se estudiaron 20 pacientes (40 ojos) con edad promedio de 54.6 (DE 6.7) años. La evolución media de la diabetes mellitus fue de 16.8 años (DE 6.15). Al analizar la distribución por género se observaron 8 (40.0%) hombres y 12 (60.0%) mujeres.

Del total de los pacientes, 15 (75.0%) negaron hábito tabáquico, 2 (10.0%) refirieron tabaquismo de leve a moderado y 3 (15%) tabaquismo severo.

En relación con el consumo de alcohol, 19 (95.0%) pacientes tuvieron este antecedente negativo, 1 (5.0%) tuvo alcoholismo de leve a moderado y ninguno refirió alcoholismo severo.

De estos pacientes 10 (50%) presentaron antecedente de hipertensión arterial sistémica con una evolución de 4.5 (DE 7.5) años en promedio.

El tratamiento de la DM fue en 16 (80.0%) a base de hipoglucemiantes orales, en 3 (15.0%) con insulina, y 1 (5.0%) con tratamiento mixto.

La mayoría de los pacientes 14 (70%) tuvieron más de 15 años de evolución de la DM y sólo 6 (12%) fueron de menos de 15 años.

La frecuencia de la agrupación de las variables: CAR, edema macular y capacidad visual, en relación con el grupo de tratamiento fueron las siguientes.

Tres CAR fueron encontradas en 8 (20.0%) ojos y cuatro en 32 (80.0%). El edema macular estuvo presente en 16 (40%) de los 40 ojos, se clasificó como focal en 9 (22.55) y difuso en 7 (17.5%), los restantes 24 (60%) ojos no presentaron esta variable.

La capacidad visual se agrupó en cuatro categorías. La mayor parte de los pacientes (n = 20, 50%) se encontraron en el grupo que corresponde a mejor visión (20/20-20/40), 11 (27.5%) al grupo 2 (20/50-20/70), 6 (15%) con 20/80-20/200 y sólo 3 ojos (7.5%) tuvieron visión peor del 20/400.

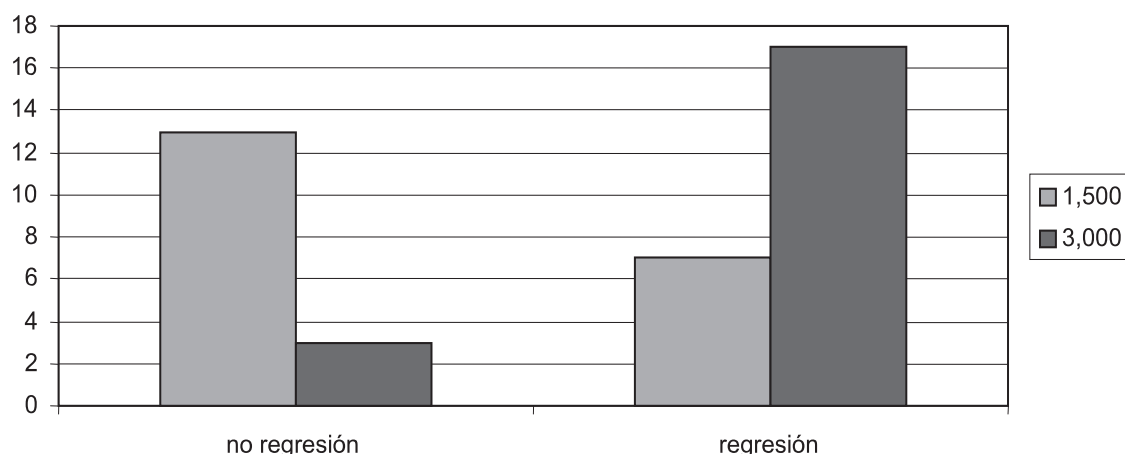
Los valores de los exámenes de laboratorio al inicio del tratamiento y los posteriores al tratamiento no muestran diferencias significativas del estado de control metabólico con glucosas y hemoglobinas glucosiladas elevadas, perfil de lípidos anormal y solamente la creatinina, que en los exámenes iniciales se encontró en promedios normales, presentó elevación en valores del promedio y desviación estándar de la creatinina sérica que fueron modificados por la presencia de un paciente que evolucionó con insuficiencia renal y presentó cifras de creatinina de 10 mg / dL.

Las anomalías encontradas en la excreción renal de albúmina fueron 3 (15%) con cifras de normalidad, 5 (25%) con microalbuminuria y 12 (60%) con albuminuria clínica.

La respuesta al tratamiento fue favorable en 24 (63%) pacientes del total del grupo, los 16 (37%) restantes no respondieron. En los casos de estos últimos un paciente (2.2%) permaneció sin cambios, 4 (8.7%) tuvieron incremento de la neovascularización y en 10 (21.7%) se presentó hemorragia a vítreo (gráfica 1).

En la evaluación postoperatoria se midieron variables tendientes a evaluar complicaciones como el edema macular, la capacidad visual y los campos visuales.

Gráfica 1. Respuesta al tratamiento.



No hubo complicaciones que contraindicaran el tratamiento. La capacidad visual y el edema solamente se modificaron negativamente en los casos en que se presentó hemorragia a vítreo y cuya medición se efectuó posterior a vitrectomía (gráfica 2). En los campos visuales no se presentaron diferencias significativas entre los ojos con distintos esquemas, aunque los dos grupos presentaron cambios en sensibilidad y 15° periféricos.

DISCUSIÓN

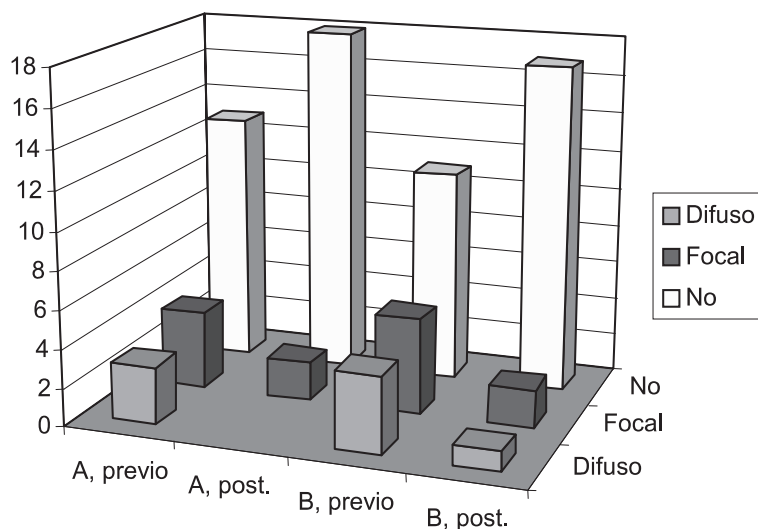
El control de la glucemia disminuye, pero no elimina, el riesgo de RD (18). Otras alternativas de tratamiento de tipo farmacológico, que parecen ser prometedoras, se encuentran

aún bajo investigación. Los inhibidores de la aldosa reductasa (19) o de la angiogénesis (20, 21) podrían en un futuro modificar las expectativas del tratamiento actual.

Hasta el momento, lo único aceptado para disminuir la pérdida visual producida por la RD es la fotocoagulación. El DRS y ETDRS (6, 8) demostraron que la fotocoagulación con láser es efectiva para la RDP de alto riesgo y establecieron un protocolo de manejo que se considera el estándar de oro en el tratamiento de pacientes con enfermedad proliferativa. El esquema sugerido consiste en la aplicación de 800 a 1,600 marcas con diámetro de 500 micras aplicadas desde 2 DD nasal a papila y temporal a mácula, hasta ecuador; los resultados de estos reportes sugieren que ese tratamiento es suficiente para inducir regresión de la RDP.

Otros estudios (9-11) han demostrado que ese tratamiento no es efectivo en todos los casos y han reportado mejores

Gráfica 2. Frecuencia de edema macular antes y después del tratamiento.



resultados al aumentar la cantidad de marcas para producir más ablación retiniana. Aylward y cols. (9) publicaron que para la regresión de la enfermedad fueron necesarias 7,225 aplicaciones de láser (rango de 5136 a 11,513). Vine identificó un grupo de pacientes sin respuesta a tratamiento inicial con 3,000 marcas y tuvo una respuesta satisfactoria cuando incrementó el promedio de aplicaciones a 7,550 impactos. Doft y cols (10) no encontraron diferencia en los promedios de regresión entre dos grupos a los que aplicaron diferentes cantidades de tratamiento.

Reddy y cols (14) cuantificaron la cantidad de ablación requerida para obtener regresión de las características de alto riesgo en RDP; en su estudio encontraron que la mayoría de los pacientes requieren una cantidad mayor de láser que la sugerida por el DRS (2,600), aunque reportaron otro pequeño grupo con neovasos refractarios que necesitó de tratamientos más extensos (6,500). Sin embargo, este estudio y los antes mencionados no proporcionan información para identificar los pacientes que se pueden beneficiar con esta alternativa de tratamiento, ya que incluyen es sus análisis de igual forma pacientes con uno o con cuatro factores de riesgo.

A pesar de los múltiples reportes que sugieren la necesidad de utilizar más tratamiento de láser en RDP y de ser ampliamente aceptado que el número de CAR determinará la cantidad de tratamiento que se requiera para esperar una respuesta adecuada, la mayoría de los especialistas en retina continúan con el tratamiento estandarizado del DRS ya que existe un vacío de conocimiento en la identificación de ojos que puedan beneficiarse de un incremento en el tratamiento de la PRF; se desconoce la cantidad optima de marcas y el momento adecuado para indicarlo. La mayoría de los reportes han estudiado más el efecto del tratamiento mayor como terapia adicional que como manejo inicial.

Otro aspecto que aún no se define es lo reportado en el trabajo publicado por Charles C. Barr. (22). Barr calculó la extensión de retina que puede ser fotocoagulada y concluyó que la cantidad promedio de marcas que pueden aplicarse es de 5,500 con un tamaño de 500 micras, Debemos considerar este hecho para optimizar al máximo la ablación y evitar en lo posible tratamientos confluentes.

Nuestro estudio tuvo como objetivo evaluar la regresión de la RDP con tratamientos más extensos (el doble del sugerido por el DRS) pero aplicados en el manejo inicial. Consideramos que el diseño del estudio nos permitió controlar las variables para que la diferencia estadísticamente significativa que encontramos entre los grupos ($P=0.022$) sea explicada exclusivamente por el esquema de tratamiento que se utilizó.

No identificamos ninguna variable que se comportara como factor de riesgo para la respuesta al tratamiento indicado, sin embargo, el diseño del estudio no es el más apropiado para investigar asociaciones, por otra parte nuestra muestra excluyó casos extremos de problemas de insuficiencia renal debido a que se ha reportado que influye en la respuesta a tratamiento.

Cordeiro y cols (12), en una cohorte prospectiva para iden-

tificar asociaciones con pacientes que no responden a tratamiento de FPR encuentra significativo, como factores de riesgo, en primer lugar la cantidad de fotocoagulación aplicada (regresión con 5,800 marcas, no regresión con 3510). La otra variable significativa fue la presencia de insuficiencia renal severa.

En el presente reporte los resultados de las otras variables en estudio no muestran asociaciones con la respuesta al tratamiento pero aportan información de las características generales de la población estudiada y que coincide con las reportadas previamente en la literatura (15-17): niveles elevados de hemoglobina glucosilada, presencia de algún grado de daño renal manifestado por microalbuminuria, anormalidades en el patrón de lípidos.

CONCLUSIONES

Las características generales de los pacientes con DM en nuestro país son similares a las reportadas en nuestro estudio: diabetes de larga evolución, pobre control metabólico, antecedente de hipertensión, microalbuminuria y riesgo alto de aterogenecidad; ninguna de ellas influyó en la respuesta al tratamiento de láser.

Los pacientes con DMT2, con RDP de alto riesgo que tengan 3 y 4 CAR, que no presenten insuficiencia renal terminal, tienen 11 veces más posibilidades de regresión de su enfermedad proliferativa cuando se aplica el esquema propuesto de 3,000 marcas como tratamiento inicial, comparado con el tratamiento de FPR estándar.

No encontramos complicaciones en el tratamiento propuesto, que contraindiquen su utilización

Consideramos que los pacientes con RDP de alto riesgo deben ser tratados con una PRF más agresiva desde su manejo inicial, los resultados obtenidos han mostrado que esta conducta puede ser más efectiva en el control de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Dirección General de Epidemiología e Instituto Nacional de la Nutrición. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, México 1993.
2. Aiello LP, Gardner TW, King GL y col. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21:143-156.
3. Salazar SB, Garduño EJ y col. Características de los pacientes con diagnóstico de invalidez por diabetes mellitus: Un análisis en trabajadores del área de la salud. *Rev Med IMSS (Méx.)* 1991; 29:225-259.
4. Okun E, Cibis P. The role of photocoagulation in the therapy of proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1966; 75:337-352.
5. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report 6: Design, methods, and baseline results. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21:149-209.
6. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of diabetic retinopathy study

- (DRS) findings. DRS report no. 8. Ophthalmology 1981; 88:583-600.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early treatment diabetic retinopathy study design and baseline patient characteristics. ETDRS report no.7. Ophthalmology 1991; 98:741-5.
 8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report no. 9. Ophthalmology 1991; 98:766-85.
 9. Doft B, Metz D, Kelsey S. Augmentation laser for proliferative diabetic retinopathy that fails to respond to initial panretinal photocoagulation. Ophthalmology 1992; 99:1728-35.
 10. Aylward GW, Pearson RV, Jagger JD, Hamilton AM. Extensive argon laser photocoagulation in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol 1989; 73:197-201.
 11. Vine AK. The efficacy of additional argon laser photocoagulation for persistent, severe proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology 1985; 92:1532-7.
 12. Cordeiro MF, Stanford MR, Phillips PM, Shilling JS. Relationship diabetic microvascular complications to outcome in panretinal photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Eye 1997; 11:531-36.
 13. Verdaguer TJ. Asociación Panamericana de Oftalmología. Retinopatía Diabética. Clasificación, normas para pesquisa y tratamiento. Imprenta NOCIÓN Cia. Ltda. Quito. 1988.
 14. Reddy VM, Zamora RL, Olk RJ. Quantitation of retinal ablation in proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 1995; 119:760-6.
 15. González VME, González VC, Arredondo PB, Stern MP. Diabetic retinopathy in México. Prevalence and clinical characteristics. Arch Med Res 1994; 25(3):355-360.
 16. Rodríguez VE, Cervantes AF, Avalos MME y cols. Incidencia y progresión de la retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus no insulín dependientes. CaliMed 1997; 3(1):3.
 17. Klein BEK, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. Ophthalmology 1991; 98:1261-5.
 18. United Kindom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352:837-53.
 19. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1990; 108:1234-44.
 20. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED y col. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92:10457-61.
 21. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. N Engl J Med 1988; 318:1315-21.
 22. Charles CB. Estimation of the maximum number of argon laser burns possible in panretinal photocoagulation. Am J Ophthalmol 1984; 97:697-703.

Cita histórica:

El síndrome de edema macular citoide se configuró con la descripción de cambios en vítreo y mácula post extracción de catarata (Irvine SR. *A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. Am J Ophthalmol* 36:599, 1953.) y su confirmación mediante FAG como edema macular quístico (Gass JDM, Norton EWD. *Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction: A fluorescein fundusoscopic and angiographic study. Arch Ophthalmol* 76:646, 1966.).