

Efecto de ketorolaco tópico en la reducción del grosor retiniano, en pacientes tratados con fotocoagulación por edema macular diabético

Dr. Virgilio Lima Gómez

RESUMEN

Objetivo: Identificar si ketorolaco tópico posterior a la fotocoagulación láser reduce el grosor foveal central 25% más que el placebo, en pacientes con edema macular diabético.

Material y métodos: Se asignaron diabéticos tipo 2 con edema macular a un tratamiento después de fotocoagulación: alcohol polivinílico (grupo 1) y ketorolaco (2), durante tres semanas. El grosor retiniano macular se midió mediante tomografía de coherencia óptica antes del láser y tres semanas después. El grosor foveal central y el volumen macular antes y después del láser se compararon mediante t de Wilcoxon.

Resultados: 56 ojos (edad promedio 58.7). En el grupo 1 (n=29) el grosor foveal central cambió de 136-635 μm (promedio 233.5) a 113-508 μm (promedio 193.2, diferencia 17.25%, $p=0.005$). En el grupo 2 (n=27) el grosor foveal central cambió de 126-499 μm (promedio 223) a 112-399 μm (promedio 212, diferencia 4.9%).

Conclusiones. Ketorolaco tópico fue eficaz para aumentar el efecto del láser en la reducción del grosor foveal central y el volumen macular más de 25% que en los pacientes que no lo emplearon. Resta definir si el tratamiento tiene efecto a largo plazo sobre la visión final del paciente.

Palabras clave: Diabetes, edema macular, ketorolaco, retinopatía diabética, tomografía de coherencia óptica.

SUMMARY

Purpose: to identify whether topical ketorolac after photocoagulation reduces foveal thickness 25% more than placebo, in patients with diabetic macular edema.

Methods: type 2 diabetics with macular edema were assigned to treatment with ketorolac (group 1) or placebo (group 2) during three weeks after photocoagulation. Central foveal thickness was measured before photocoagulation and three weeks later by optical coherence tomography. Mean central macular retinal thickness was compared before and after photocoagulation by Wilcoxon's t.

Results. 56 eyes of 36 patients were evaluated (mean age 58.7), central foveal thickness before photocoagulation did not differ statistically between groups. In group 1 (n=29) central foveal retinal thickness changed from 136-635 μm (mean 233.5) to 113-508 μm (mean 193.2, difference 17.25%, $p=0.005$); in group 2 (n=27) mean central foveal thickness changed from 126-499 μm (mean 223) to 112-399 μm (mean 212, difference 4.9%).

Conclusions: Topical ketorolac after photocoagulation was effective to increase the effect of photocoagulation in reducing central foveal thickness over 25% more than in patients treated with placebo. It still has to be determined whether anti-inflammatory therapy associated to photocoagulation has a long term effect on the final visual function.

Key words: Diabetes, diabetic retinopathy, ketorolac, macular edema, optical coherence tomography.

INTRODUCCIÓN

El edema macular clínicamente significativo afecta hasta 6.2% de la población diabética latina de ascendencia predominantemente mexicana, en los Estados Unidos (1). En nues-

tro país, la serie más extensa reporta una prevalencia de 5.8% entre los pacientes diabéticos (2).

El tratamiento del edema macular diabético se realiza mediante fotocoagulación que reduce el riesgo de pérdida visual moderada para todos los ojos con edema macular y re-

Hospital Juárez de México.

Correspondencia: Dr. Virgilio Lima Gómez. Banco de ojos, Hospital Juárez de México. Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Colonia Magdalena de las Salinas

C.P. 07760. Tel. 57477560, ext. 240. E-mail: vlimag@prodigy.net.mx

Trabajo presentado en el XXVII Congreso Mexicano de Oftalmología, Guadalajara, 2006.

tinopatía diabética no proliferativa leve o moderada, en cerca de 50% (3).

Todas las estrategias de tratamiento empleadas en el ETDRS se asociaron con una proporción de pérdida visual moderada durante las primeras seis semanas posteriores al tratamiento, superior a la observada en los pacientes sin tratamiento (4).

Tres mecanismos principales intervienen en la lesión de la barrera hematorretiniana inducida por la hiperglucemia:

1. Permeabilidad paracelular incrementada del endotelio vascular, debida a disrupción de las uniones celulares.
2. Pérdida de la integridad del endotelio por destrucción celular.
3. Transporte transcelular incrementado en el endotelio.

La lesión del endotelio en modelos experimentales está mediada por leucocitos y la formación de moléculas de adhesión intercelular; el aumento de la adhesión leucocitaria daña el endotelio, incrementa el daño a la barrera hematorretiniana (5), favorece la acción del factor de crecimiento vascular endotelial (6) y permite la activación de la proteína cinasa C (7).

La inflamación es un factor identificado para el desarrollo del edema macular en el paciente diabético. Actualmente se evalúa el empleo de triamcinolona intravítrea en casos cuya respuesta al láser no ha sido satisfactoria (8), así como de implantes de liberación prolongada de dexametasona (9).

La tomografía de coherencia óptica (OCT, optical coherence tomography) es una técnica no invasiva para la evaluación del fondo del ojo que no requiere contacto; utiliza una fuente de luz de onda continua de baja coherencia e interferometría, para la formación de imágenes.

Las diferencias en tiempo de la luz reflejada por los diferentes tejidos son detectadas por un fotodiodo, seguido de un procesamiento electrónico de la señal y adquisición de los datos por una computadora; las tomografías son procesadas después de su adquisición para compensar artefactos de movilidad, en escala micrométrica, debidas al movimiento del paciente o al flujo sanguíneo pulsátil (10).

El OCT se ha convertido en un auxiliar no invasivo en el diagnóstico de las enfermedades de la retina. Entre sus características se encuentra la capacidad de medir cuantitativamente el grosor de la retina central, lo que le da un potencial de gran valor en la evaluación clínica del edema macular en retinopatía diabética y otras enfermedades.

Estas características pueden ser de gran importancia en la evaluación de terapias nuevas potenciales para el tratamiento del edema macular, como los abordajes farmacológicos o quirúrgicos para reducir el engrosamiento retiniano y para mejorar la agudeza visual.

Para la medición del grosor retiniano, la estrategia de mapeo retiniano para ojo único divide a la mácula en nueve campos y determina el grosor retiniano macular central y el volumen macular. El grosor retiniano macular central se define como el grosor retiniano promedio en el punto de intersección de seis mediciones radiales que pasan por el centro foveal.

Las nueve zonas se encuentran definidas por un área circular central de 1 mm de diámetro y por cuatro cuadrantes en dos anillos concéntricos con un diámetro de 3 (interno) y 6 mm (externo). Los campos de la prueba rápida macular se numeran de la siguiente manera (11):

1. Área central.
2. Cuadrante temporal, anillo interno.
3. Cuadrante inferior, anillo interno.
4. Cuadrante nasal, anillo interno.
5. Cuadrante superior, anillo interno.
6. Cuadrante temporal, anillo externo.
7. Cuadrante inferior, anillo externo.
8. Cuadrante nasal, anillo externo.
9. Cuadrante superior, anillo externo.

La prueba rápida macular mide el grosor retiniano macular central (correspondiente a la fovea, área de mayor resolución) en micras y el volumen macular en milímetros cúbicos.

Mediante OCT se han medido las variaciones del grosor retiniano a lo largo del día, en pacientes con EMCS (12) y el aumento de grosor retiniano macular inducido por fotocoagulación panretiniana. El incremento de grosor retiniano macular a nivel central varía de 16% a 42% en pacientes tratados cada dos semanas, en ambos casos fuera del área macular (13).

Diversos estudios han medido el grosor retiniano de la mácula en pacientes sanos y lo han comparado con el encontrado en pacientes con edema macular. Se describe que el grosor retiniano macular no tiene diferencias significativas relacionadas con la edad (14).

Se han reportado promedios de grosor foveal central en pacientes sanos de 153 (D.E. ± 15), 170 (D.E. ± 18) y 174 micras (D.E. ± 18); en pacientes con edema macular el promedio reportado es de 307 micras (D.E. ± 136) (14-16).

Se ha comparado el grosor foveal central antes (469.1 micras, D.E. ± 155.1) y después (381.3 micras, D.E. ± 125.4) del tratamiento con láser en edema macular. La diferencia promedio observada fue de 87.75 micras (D.E. ± 132.56) (17).

El OCT es útil para detectar engrosamiento retiniano leve (entre 201 y 300 micras), que es difícil de evaluar clínicamente (18). Se ha sugerido como punto de corte para el diagnóstico de edema macular, por OCT, al grosor foveal superior a 180 micras, con una sensibilidad de 93% y especificidad de 65% (19).

En población mexicana se ha medido el grosor retiniano macular antes y después de tratamiento focal asociado con fotocoagulación panretiniana subsiguiente; en este tipo de pacientes no se encontró modificación significativa del grosor retiniano (20).

Ketorolaco es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo que inhibe la ciclooxigenasa y, en consecuencia, la biosíntesis de prostaglandinas. La forma farmacéutica para aplicación oftálmica es una solución al 0.5% (21).

Aunque se ha descrito que las concentraciones intravítreas de ketorolaco administrado por vía tópica son indetectables (22), en modelos animales se ha encontrado que la vía tópica inhibe la inflamación intraocular inducida por inyección intravítrea de una endotoxina (23).

Tradicionalmente se considera que la penetración intraocular de las soluciones oftálmicas es escasa, pero ketorolaco se ha empleado para el tratamiento del edema macular cistoide crónico posterior a cirugía de catarata (24, 25), y se le considera efectivo como terapia de esta enfermedad (26, 27).

Con los antecedentes referidos, se considera que la inflamación posterior al tratamiento láser puede ser una causa que retrase la reducción del grosor retiniano en pacientes con edema macular. Se plantea como alternativa de tratamiento el empleo de ketorolaco tópico para reducir este fenómeno inflamatorio por dos razones: ha demostrado ser efectivo por esa vía para reducir la inflamación en la mácula y mejorar la agudeza visual en otras enfermedades maculares (24), y ha sido efectivo en el tratamiento de la inflamación asociada con un procedimiento quirúrgico (extracción de catarata) (24, 25) que induce una reacción inflamatoria mayor a la ocasionada por la fotocoagulación.

MATERIAL Y MÉTODOS

La población objetivo la constituyeron los pacientes diabéticos tipo 2 con edema macular focal clínicamente significativo, que requirieron tratamiento con fotocoagulación. La población estudiada estuvo conformada por los pacientes diabéticos tipo 2 del área metropolitana de la Ciudad de México, atendidos en el Hospital Juárez de México.

Se incluyeron diabéticos tipo 2 de 35 a 80 años de cualquier sexo, con retinopatía diabética y edema macular, candidatos a fotocoagulación focal que aceptaran participar en el estudio mediante consentimiento informado por escrito.

Se excluyeron los pacientes con isquemia macular, medios ópticos no transparentes, inflamación intraocular postoperatoria y antecedente de alergia al ketorolaco o a otros AINEs.

Se realizó una asignación aleatoria de la maniobra experimental, mediante una tabla de números aleatorios generada por computadora.

Se realizó un estudio clínico controlado para determinar la eficacia de ketorolaco al 0.5% en solución oftálmica, aplicado en el fondo de saco conjuntival, en la reducción del grosor retiniano a nivel macular en pacientes tratados con láser por edema macular focal. Se hizo un seguimiento de los pacientes por tres semanas después del tratamiento y se compararon con los pacientes que no recibieron tratamiento antiinflamatorio. Se trató de un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo de dos grupos antes-después.

La variable independiente fue el tratamiento tópico con ketorolaco, que se calificó como presente o ausente. La dependiente fue el grosor foveal central que se midió en micras.

Los pacientes que cumplieron los criterios de selección fueron asignados aleatoriamente a un grupo antes de ser sometidos al tratamiento con láser. Una vez tratados con fotocoagulación, se les instruyó sobre la manera correcta de aplicar el medicamento en el fondo de saco conjuntival y se les proporcionó el fármaco correspondiente.

Los pacientes fueron citados para la segunda medición a las tres semanas del tratamiento con fotocoagulación.

La medición del grosor retiniano se realizó en el equipo de tomografía de coherencia óptica del Hospital Juárez de México mediante la estrategia de evaluación rápida macular (fast macular) y se analizó mediante la estrategia de mapeo retiniano para ojo único (retinal map, single eye).

El equipo de tomografía óptica coherente modelo Stratus, de tercera generación, de la compañía Carl Zeiss, fue utilizado para las mediciones por un solo investigador, con la finalidad de reducir la variabilidad interobservador.

La primera medición se realizó inmediatamente antes de aplicar el tratamiento focal con láser y la segunda tres semanas después; la segunda medición utilizó la estrategia de repetición (repeat) para asegurar que se localizara en la misma posición que la inicial.

El tratamiento de fotocoagulación no difirió del proceso utilizado en todos los pacientes con edema macular clínicamente significativo focal en el hospital donde se realizó la investigación. Todos los tratamientos fueron aplicados por el investigador.

Los sujetos fueron asignados a uno de dos grupos: uno y dos. Cada paciente recibió un tratamiento tópico (ketorolaco al 0.5% [Godek, solución oftálmica, Laboratorios Grin], grupo 1), alcohol polivinílico [Lubrik, solución oftálmica, Laboratorios Grin], grupo 2) una gota en el fondo de saco conjuntival inferior del ojo tratado con fotocoagulación cada seis horas, durante un periodo de tres semanas.

El tratamiento tópico se interrumpió después de realizar la segunda medición de grosor retiniano.

Se realizó el análisis estadístico en base a dos grupos de tratamiento: "1" y "2", de acuerdo con la lista de recolección de datos proporcionada por el personal externo al estudio, por lo que desconocía el fármaco correspondiente a cada grupo. Después del análisis estadístico se identificó el fármaco correspondiente a cada grupo.

La diferencia de grosor retiniano en el área macular antes y después del tratamiento con fotocoagulación en cada grupo se analizó mediante *t* de Wilcoxon. Las características cualitativas de las muestras se analizaron mediante *t* de Wilcoxon, las cuantitativas continuas mediante *t* de Student para medias independientes. Mediante este análisis se determinó si existía co-intervención de estas variables.

El trabajo de investigación fue autorizado por los comités de Investigación y Ética del hospital donde fue realizado

RESULTADOS

Se evaluaron 56 ojos de 36 pacientes con edad de 37 a 79 años (promedio 58.7, D.E. $\pm$ 10.9); 35 correspondieron al sexo femenino (62.5%). El tiempo de evolución de la diabetes tuvo un recorrido de 0.3 a 25 años (promedio 14.8, D.E. $\pm$ 6.5); treinta ojos presentaban retinopatía diabética no proliferativa moderada (53.6%), 9 retinopatía diabética no pro-

Cuadro 1. Comparación del grosor macular previo al tratamiento láser

Campo ^a	Grupo 1 (Ketorolaco, n=29) ^b	Grupo 2 (Placebo, n=27)	p
1	246.83 ± 107.58	239.81 ± 93.44	0.737
2	271.31 ± 104.24	289.81 ± 88.03	0.302
3	266.86 ± 99.25	251.15 ± 84.03	0.664
4	260.83 ± 90.21	263.11 ± 82.79	0.724
5	276.93 ± 109.09	273.85 ± 98.66	0.992
6	263.59 ± 78.68	278.78 ± 71.92	0.403
7	260.52 ± 89.47	246.37 ± 87.60	0.549
8	253.69 ± 75.45	253.07 ± 56.32	0.954
9	266.17 ± 75.71	248.33 ± 75.77	0.456
GFC	233.52 ± 112.72	223.04 ± 97.56	0.634

GFC: grosor foveal central. a: micras. b: promedio ± DE. c: U de Mann-Whitney.

Cuadro 2. Comparación del efecto del tratamiento entre grupos

Campo ^a	Grupo control (placebo, n = 27)			Grupo experimental (ketorolaco, n= 29)		
	Antes de láser ^b	Después de láser ^b	p	Antes de láser ^b	Después de láser ^b	p*
1	239.81 ± 93.44	226.59 ± 78.31	0.469	246.83 ± 107.58	203.76 ± 68.64	0.009*
2	289.81 ± 88.03	259.59 ± 81.31	0.068	271.31 ± 104.24	229.83 ± 86.35	0.114
3	251.15 ± 84.03	246.85 ± 78.11	0.876	266.86 ± 99.25	221.79 ± 57.65	0.018*
4	263.11 ± 82.79	243.30 ± 70.55	0.572	260.83 ± 90.21	224.52 ± 65.07	0.078
5	273.85 ± 98.66	260.52 ± 74.26	0.71	276.93 ± 109.09	229.90 ± 76.12	0.047*
6	278.78 ± 71.92	255.30 ± 61.55	0.040*	263.59 ± 78.68	222.83 ± 62.65	0.045*
7	246.37 ± 87.60	239.44 ± 66.54	0.909	260.52 ± 89.47	219.55 ± 50.76	0.035*
8	253.07 ± 56.32	234.59 ± 47.65	0.133	253.69 ± 75.45	219.66 ± 50.95	0.030*
9	248.33 ± 75.77	248.11 ± 59.84	0.99	266.17 ± 75.71	220.28 ± 59.41	0.003*
GRMC	223.04 ± 97.56	212.00 ± 76.71	0.478	233.52 ± 112.72	193.24 ± 75.52	0.005*

GRMC: grosor retiniano macular central. a: micras; promedio ± DE. b: mm³; ± DE. *t de Wilcoxon.

liferativa severa (16.1%) y 17 retinopatía diabética proliferativa severa (30.3%).

No se encontró diferencia significativa en el grosor macular previo al tratamiento entre ambos grupos de estudio (cuadro 1)..

En el grupo 1 se evaluaron 29 ojos, con edad de 37 a 79 años (D.E. ± 12.2), 17 correspondieron al sexo femenino (58.6%). El tiempo de evolución tuvo un recorrido de 0.3 a 25 años (promedio 14.6, D.E. ± 6.9); 11 ojos (37.9%) correspondían a pacientes que padecían hipertensión arterial. Diecisiete ojos presentaban retinopatía diabética no proliferativa moderada (58.6%), 5 retinopatía no proliferativa severa (17.2%) y 7 retinopatía proliferativa (24.1%).

Antes del tratamiento el grosor macular central tuvo un recorrido de 136 a 635 micras (promedio 233.5, D.E. ± 112.72) y el volumen macular un recorrido de 4.7 a 14.3 mm³ (promedio 7.4, D.E. ± 2.2). Después del tratamiento el recorrido del grosor macular central fue de 113 a 508 micras (promedio 193.2, D.E. ± 75.5) y el del volumen macular de 3.5 a 9.2 mm³ (promedio 6.2, D.E. ± 1.5).

La diferencia de grosor macular central observada (-162 a 224 micras, promedio 40.3, D.E. ± 81.4) fue de 17.25% (p = 0.005) y la de volumen macular (-1.91 a 8.16 mm³, promedio 1.2, D.E. ± 2.2) de 16.2% (p = 0.011). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los campos 1, 3 y 5 al 9 (cuadro 2).

En el grupo 2 se evaluaron 27 ojos, correspondientes a pacientes con edad de 42 a 79 años (promedio 59.1, D.E. ± 9.5), 18 correspondieron al sexo femenino (66.7%). El tiempo de evolución de la diabetes tuvo un recorrido de 7 a 25 años (promedio 13.24, D.E. ± 5.86); 14 ojos (51.9%) correspondían a pacientes que padecían hipertensión arterial. Trece ojos presentaban retinopatía diabética no proliferativa moderada (48.1%), 4 retinopatía no proliferativa severa (14.8%) y 10 retinopatía proliferativa (37%).

Antes del tratamiento el grosor macular central tuvo un recorrido de 126 a 499 micras (promedio 223, D.E. ± 97.5). Después del tratamiento el recorrido del grosor macular central fue de 112 a 399 micras (promedio 212, D.E. ± 76.7).

La diferencia de grosor macular central observada (-219 a 298 micras, promedio 11, D.E. ± 97.8) fue de 4.9% (p = 0.4). Únicamente se encontró diferencia estadísticamente significativa en el grosor del campo 6 (p= 0.04, cuadro 2).

La proporción de retinopatía proliferativa entre grupos no mostró diferencia estadística (p= 0.4). No se encontraron eventos adversos con la aplicación del fármaco.

En el grupo 1 el grosor foveal central cambió de 136-635µm (promedio 233.5) a 113-508 µm (promedio 193.2, diferencia 17.25%) y en el grupo 2 el grosor retiniano macular central cambió de 126-499 µm (promedio 223) a 112-399 µm (promedio 212, diferencia 4.9%).

DISCUSIÓN

Ketorolaco tópico al 0.5% en solución oftálmica, aplicado en el fondo de saco conjuntival aumentó la eficacia del tratamiento láser para reducir el grosor foveal central más de 25% que lo observado en los pacientes tratados con placebo.

El promedio de grosor retiniano reportado para pacientes con edema macular es de 307 micras (D.E. ± 136 , $p < 0.001$) (25); este valor es superior al encontrado en nuestra muestra (228.46, D.E. ± 104.86).

Con respecto a la diferencia calculada, para un valor de grosor retiniano macular central antes de láser de 469.1 micras (D.E. ± 155.1) y después de 381.3 micras (D.E. ± 125.4) se estimó una diferencia de grosor de 109 (27).

El valor reportado antes de láser es superior al encontrado en nuestra muestra antes del tratamiento ($p < 0.001$) y la diferencia reportada duplica el valor encontrado en el grupo con mejor respuesta (40.27 micras, D.E. ± 81.37 , $p < 0.001$).

En un reporte de población mexicana, el grosor retiniano macular central encontrado antes de tratamiento láser fue de 229.92 micras (D.E. ± 75) y a los 3 meses de tratamiento 238 micras (D.E. ± 62.59), pero se trató de pacientes que recibieron tratamiento macular y fotocoagulación panretiniana (32). Aunque el grosor no difirió significativamente del basal en nuestra muestra, no se consideró como parámetro para el cálculo del tamaño de la muestra por el edema macular que induce la fotocoagulación panretiniana. En este reporte se describe que no existió diferencia significativa entre el grosor retiniano macular central previo y posterior al tratamiento.

En el grupo 1 se observó una reducción significativa del grosor retiniano en casi todos los campos de la retina (excepto en los campos 2 y 4).

La evaluación posterior al tratamiento se realizó a las tres semanas por corresponder al tiempo en que se espera la resolución del engrosamiento. Es durante estas tres semanas donde también pueden apreciarse los efectos de inflamación inducidos por la fotocoagulación.

Aunque se observó un cambio significativo en el grosor retiniano macular central en los pacientes del grupo experimental (ketorolaco), es necesario estimar una diferencia acorde al grosor retiniano encontrado en nuestra población.

Sólo 50% de los pacientes presentó un grosor retiniano macular central superior a 180 micras, descritas por reportes previos como punto de corte para la detección de edema macular: eso se debió a que en el resto de los pacientes el edema no afectaba el centro foveal. Sin embargo, en el grupo experimental (ketorolaco) se observó una diferencia significativa entre el grosor central antes y después del tratamiento, que correspondió a 17% de la medición basal.

Aunque la variabilidad de la respuesta al tratamiento entre individuos fue muy amplia (la desviación estándar fue casi nueve veces mayor que el promedio en el grupo control y el doble en el grupo experimental), los intervalos de confianza estimados para las modificaciones de grosor retiniano entre grupos sugieren que las diferencias son consistentes,

por lo menos en el parámetro considerado como más constante (volumen macular).

El uso de antiinflamatorios para tratar edema macular diabético hasta el momento se ha limitado a los esteroides intravítreos, por inyección o por dispositivos de liberación lenta. Si bien se han empleado en casos cuya respuesta al láser no ha sido satisfactoria, su efecto para reducir el engrosamiento retiniano sólo es evidente durante los primeros 3 meses (28).

Entre los eventos adversos de la inyección intravítrea se encuentra la hipertensión intraocular, desarrollo y progresión de catarata, endoftalmitis infecciosa o no infecciosa y desprendimiento de retina. Una desventaja del empleo de triamcinolona intravítrea es que su acción es temporal, por lo que para mantener su efecto requeriría de aplicaciones múltiples (29).

El principio antiinflamatorio buscado con la aplicación intravítrea de glucocorticoides es el mismo que sustentó el estudio presente. La diferencia radica en que la aplicación tópica de ketorolaco durante tres semanas no implica los riesgos asociados ni con la vía de administración ni con el uso de glucocorticoides.

Durante el estudio no se reportaron eventos adversos por el empleo del medicamento. Si se confirma su efecto en la reducción del grosor retiniano macular central, el empleo del antiinflamatorio no esteroideo sería un adyuvante al tratamiento con menor riesgo que los glucocorticoides, pero dirigido hacia el mismo objetivo.

La reducción del grosor retiniano macular central no implica mejoría visual inmediata, por lo que no fue uno de los objetivos de este estudio evaluar cambios en la función visual. Será necesario analizar el efecto tardío sobre la resolución total del engrosamiento y si es de utilidad para mejorar el resultado visual de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Varma R, Torres M, Peña F, Klein R. The Los Angeles Latino Eye Study Group. *Ophthalmology* 2004; 111:1298-1306.
2. Asociación Mexicana de Retina, Sociedad Mexicana de Oftalmología, Asociación Panamericana de Oftalmología. Resultados del Día Panamericano de detección de retinopatía diabética (3 de julio de 1999, día D). *Rev Mex Oftalmol* 2005; 79:88-92.
3. Gass JD. *Stereoscopic atlas of macular diseases*. (4a ed.), St Louis, Mosby-Yearbook; 1997.
4. Lewis H, Ryan SJ. *Medical and surgical retina*. St. Louis, Mosby-Yearbook; 1994.
5. Krohne TU, Fauser S, Kirchhof B, Joussen AM. Entstehungsmechanismen des diabetischen Makulaödems. *Klin Monatsblat Augenheilkd* 2003; 220: 521-525.
6. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K y cols. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112:806-816.
7. Donnelly R, Idris I, Forrester JV. Protein Kinase C and diabetic retinopathy: a shot in the dark at translational research. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:145-151.

8. Frank RN. Diabetic retinopathy. *NEJM* 2004; 350:48-58.
9. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein L. Diabetic retinopathy. *Diabetes care* 2004; 27:25450-2553.
10. Voo I, Mavrofrides EC, Puliafito CA. Clinical applications of optical coherence tomography for the diagnosis and management of macular diseases. *Ophthalmol Clin North Am* 2004; 17:21-31.
11. Leung CKS, Chan WM, Yung WH y cols. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma. *Ophthalmology* 2005; 112:391-400.
12. Frank RN, Schulz L, Abe K, Lezzi R. Temporal variation in diabetic macular edema measured by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004; 111: 211-217.
13. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Kano T, Ohta S, Tamai M. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology* 2003; 110:2386-2394.
14. Massin P, Erginay A, Haouchine B, Mehidi AB, Paques M, Gaudric A. Retinal thickness in healthy and diabetic subjects measured using optical coherence tomography mapping software. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12:102-108.
15. Goebel W, Kretschmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina* 2002; 22:759-767.
16. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E y cols. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998; 105:360-70.
17. Lattanzio R, Brancato R, Pierro L, Bandello F y cols. Macular thickness measured by optical coherence tomography (OCT) in diabetic patients. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12:482-487.
18. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP y cols. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:330-5.
19. Sanchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ y cols. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:1588-1594.
20. Álvarez Celorio MD, Fromow Guerra J, Guerrero Naranjo JL, Quiroz Mercado H. Correlación entre grosor macular y capacidad visual en pacientes con retinopatía diabética y edema macular clínicamente significativo. *Rev Mex Oftalmol* 2004; 78:230-236.
21. Rodríguez CR, Tenorio MG. *Vademécum Académico de Medicamentos Oftalmológicos*. México, McGraw-Hill Interamericana; 2002.
22. Rabiah PK, Fiscella RG, Tessler HH. Intraocular penetration of periocular ketorolac and efficacy in experimental uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37:613-618.
23. Moreno OR, Andrés RC, Júlvez LP, Llorens VP y cols. Capacidad antiinflamatoria del ketorolaco tópico en un modelo experimental de inflamación ocular. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000; 75:333-338.
24. Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D y cols. Improvement in visual acuity in chronic apahakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with 0.5% ketorolac tromethamine. *Am J Ophthalmol* 1991; 112:514-519.
25. Weisz JM, Bressler NM, Bressler SB, Schachat AP. Ketorolac treatment of pseudophakic cystoid macular edema identified more than 24 months after cataract extraction. *Ophthalmology* 1999; 106:1656-1659.
26. American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical Science Course. Section 12, Retina and vitreous. San Francisco, the Foundation of the American Academy of Ophthalmology; 2004.
27. Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. (10a ed), New York, McGraw-Hill; 2001.
28. Rumelt S. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: Three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double masked, placebo-controlled clinical trial. *Evidence Based Ophthalmology* 2005; 6:92-94.