



Medidas terapéuticas en el restablecimiento de la agudeza visual en pacientes con retinopatía diabética avanzada con edema

Therapeutic measures in restoring visual acuity in patients with advanced diabetic retinopathy with edema

David Isaac Bautista Crescencio¹, Héctor Velázquez Pérez²,
Alma Doris Montes Rodríguez³.

Recibido: 23-04-2014 Aceptado: 11-06-2014

RESUMEN

Introducción. La complicación oftalmológica más grave de la diabetes mellitus es la retinopatía diabética, cuya prevalencia alcanza 40%; y el tratamiento, a base de Bevacizumab, ranibizumab y triamcinolona; mejora la agudeza visual. **Objetivo.** Identificar la mejoría de la agudeza visual en pacientes con retinopatía diabética y edema sometidos a los nuevos manejos terapéuticos con fármacos. **Material y método.** Mediante una revisión bibliográfica buscada en el Index Medicus, sobre el tratamiento actual de la Retinopatía diabética, donde se emplearon dichos medicamentos; se compararon los resultados medidos en agudeza visual y con tomografía óptica, se seleccionaron los artículos completos para este estudio y se describieron mediante tablas y gráficas empleando números absolutos y relativos. **Resultados.** Se revisaron 12 artículos y se seleccionaron 5, que evaluaron pacientes con edad promedio de 20 a 62 años y rango de ojos de 20 a 85; cuya agudeza visual desembocaron en 4 tratamientos de 0.3 Long Mar, y los resultados de la tomografía óptica, se observó bevacizumab intravítreo en retinopatía diabética avanzada, 387 μ m antes y 275.7 μ m, en 6 meses; eficacia y seguridad del bevacizumab en las diferentes retinopatías retinianas con 485 μ m antes y 385 μ m después en 3 meses entre otros. Por medicamentos el ranibizumab tuvo un promedio de 0.1 en mejoría de la agudeza visual asimismo con el espesor de la retina que fue de -102.5 con triamcinolona. **Conclusión.** No existen grandes diferencias por fármacos utilizados en la retinopatía diabética se necesitan estudios más amplios para tener una mayor certeza.

Palabras claves: Retinopatía diabética, bevacizumab, ranibizumab, triamcinolona

ABSTRACT

Introduction. The most serious complication of ophthalmic diabetes is diabetic retinopathy, the prevalence reached 40%; and treatment based Bevacizumab, ranibizumab and triamcinolone; improves visual acuity. **Objective.** Identify the improvement in visual acuity in patients with diabetic retinopathy and edema subjected to new therapeutic approaches with drugs. **Material and methods.** Through a literature review sought in Index Medicus, on the current treatment of diabetic retinopathy, where these drugs are used; measured results in visual acuity compared with optical tomography, the full articles were selected for this study and described in tables and graphs using absolute and relative numbers. **Results.** Twelve items were reviewed and 5 were selected that evaluated patients with an average age of 20-62 years, range 20-85 eyes; whose visual acuity 4 treatments resulted in 0.3 Long Sea, and the results of optical tomography, intravitreal bevacizumab was observed in advanced diabetic retinopathy, 387 and 275.7 μ m before, in 6 months; efficacy and safety of bevacizumab in different retinal retinopathy with 485 μ m 385 μ m before and after 3 months in others. Drug ranibizumab averaged 0.1 in improvement of visual acuity also the thickness of the retina was -102.5 triamcinolone. **Conclusion.** There are large differences by drugs used in diabetic retinopathy larger studies are needed to be more certain.

Keywords: diabetic retinopathy, bevacizumab, ranibizumab, triamcinolone

¹Médico General graduado en la facultad de Medicina Campus Xalapa. Certificado por CONAMEGE.

²Especialidad en asociación para evitar la ceguera México instituto Barraquer Barcelona. Maestro DE oftalmología facultad de medicina desde 1978. Certificado consejo mexicano de oftalmología octubre 2013

³Médico Familiar adscrito a la UMF del IMSS en Coatepec.

Correspondencia:

David Isaac Bautista Crescencio.

Dirección calle cuarta de 16 de septiembre 163 a interior 3 Coatepec Veracruz, código postal 91500

Teléfono 2299018504

Correo electrónico: davidbautista@doctor.com ostrich_29@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La complicación oftalmológica más grave de la diabetes mellitus es la retinopatía diabética (RD), la cual muestra una prevalencia del 40% que representa 3, 200,000.00 mexicanos portadores de diabetes mellitus con retinopatía, que, en el 2010, representa el 2.84% del total de la población general de México. Los grupos etarios más afectados correspondieron a la 5ª y 6ª décadas; la prevalencia es mayor en el grupo de diabéticos tipo 1 que en el de diabéticos tipo 2. ¹ Se estima que es la causa del 5% de la ceguera en el mundo, la enfermedad tiene un alto costo social y consumen del 4.5% al 6.5% para la atención de la Salud, y más del 80% corresponden a subsidios de incapacidad laboral. ²

La RD es una complicación microvascular crónica, una microangiopatía progresiva, que se caracteriza por lesiones y oclusiones de vasos retinales pequeños en personas con diabetes mellitus. Las alteraciones más tempranas, son el engrosamiento de la membrana basal endotelial capilar y alteración del endotelio retinal, que produce filtración de líquidos y de lípidos, asociado con isquemia retinal, que desencadena neovasos, sangrado retinal, sangrado intraocular, y desprendimiento de retina traccional. Puede presentarse con o sin edema macular que es el engrosamiento de la retina a nivel de la macula, lo que causa una pérdida de la visión central. ³

La RD se define como la presencia de lesiones microvasculares atípicas en una persona con diabetes como microaneurismas, hemorragias, exudados duros, manchas algodonosas, alteraciones microvasculares, arrosamiento venoso, neovasos y tejido fibroso que aparecen como la complicación crónica de Diabetes. Recién en la década de los setenta se inician los que serían los precursores de los tratamientos actuales: la foto-coagulación con láser de Argón y la vitrectomía por pars plana. Entre los años setenta y los noventa, se llevan a cabo los estudios más importantes en lo referente a la evolución y tratamiento de la Retinopatía Diabética. ^{4,5}

En 1960 después del advenimiento del láser, se abrieron grandes posibilidades para el tratamiento de diferentes retinopatías, entre ellas la RD. El láser es la sigla de la expresión en inglés "Light Amplificación by Stimulated Emission of Radiation", que se traduce como "Amplificación de la luz por emisión estimulada de radiaciones". Su fundamento está basado en la amplificación de la luz por emisión estimulada de radiaciones. Está compuesto de luz monocromática, es decir, que tiene, una sola longitud de onda. Requiere de una sustancia como medio activo con un esquema de niveles energéticos tales que favorezcan por algún tipo de bombeo la ocurrencia entre dos de ellos de la inversión de la población. El medio activo debe estar colocado en una cavidad resonante apropiada para lograr que la amplificación en la dirección del eje de ésta de lugar al haz de radiación. ⁶

A finales de la década 1960 se observó que en pacientes diabéticos con grandes cicatrices corioretinianas en un ojo, no presentaban la mismas cicatrices en el ojo contra lateral, lo cual dio origen, a la idea y aplicación de energías luminosas potentes para fotocoagular las neovascularizaciones que se forman en la retina, lo cual dio origen a la aplicación del arco de xenón de luz verde o azul como la apertura del tratamiento de fotocoagulación. ⁷

El Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) en 1980, demostró el valor de la fotocoagulación con láser, disminuye ceguera a 5 años en un 50%. También que el 17% gana 3 líneas de visión, después del tratamiento. También que disminuye la frecuencia del edema persistente y que aumenta las posibilidades de mejoría visual. El Diabetic Retinopathy Study (DRS) en el año de 1981, demostró el valor de la panfotocoagulación con láser para reducir el riesgo de pérdida visual importante, a los 5 años la pérdida visual en pacientes no tratados es de un 50%, y en pacientes tratados es de 20%.

El Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) en 1988, mostro el valor de la vitrectomía precoz en el tratamiento de hemorragias densas en vítreo, y en retinopatías proliferativas graves. La vitrectomía temprana fue beneficioso para los pacientes con AV $\geq$ 20/400 más uno de los siguientes:

1. Neovascularización grave y proliferación fibrosa
2. Proliferación fibrosa y hemorragia vítrea moderada
3. Neovascularización moderada, proliferación fibrosa severa, moderada y vítreohemorragia

Y el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) en 1995 que demostró que el tratamiento intensivo con dosis de insulina para retrasar la aparición de retinopatía diabética. Estos estudios son los que han sentado las bases para el manejo moderno y clasificación de la Retinopatía Diabética, el cual ha permitido mejorar en forma sustancial el pronóstico de esta enfermedad. ⁸

Muchas investigaciones y estudios, lejos de omitir la fotocoagulación por láser, pues ya se ha confirmado con claridad sus efectos benéficos como tratamiento, Se les ha adicionado otros medicamentos, que bloqueen los mecanismos fisiopatológico que se sabe que interactúan en la retinopatía secundaria a la diabetes. Entre ellos un grupo de medicamentos denominados antiangiogénicos que actúan sobre el factor de crecimiento endotelial vascular. ⁹

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es una proteína que existe de forma fisiológica en el organismo. Entre sus funciones se encuentran la de estimular la formación de nuevos vasos (angiogénesis), aumentar su permeabilidad, y favorecer la inflamación y la neuroprotección, es un potente inductor de la permeabilidad vascular: es 50.000 veces más potente que la histamina. La permeabilidad vascular es

responsable de la exudación y parece ser un paso previo e indispensable para la neovascularización.¹⁰

Entre los antiangiogénicos de uso ocular más importantes y estudiados se encuentran:

Bevacizumab (Avastin®).

Anticuerpo monoclonal humanizado de acción directa frente a todas las isoformas del VEGF-A, cuyo uso ha sido aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal. Son numerosos los artículos y publicaciones que describen efectos beneficios en la reducción del edema macular diabético, tras una única o diversas inyecciones. En la retinopatía diabética isquémica se recomienda la administración conjunta de bevacizumab junto con la panfotocoagulación, para prevenir la reaparición de la Neovascularización y reducir el riesgo de exacerbación del edemamacular, que puede ocurrir en un 25-43% de los casos tras una panretinofotocoagulación.

Ranibizumab (Lucentis®).

Creado por ingeniería genética como un fragmento de anticuerpo, de bajo peso molecular, para que pudiera acceder a los vasos dañados, eliminando la fracción cristalizable, y reduciendo así la capacidad de inducir inflamación. Bloquea todas las isoformas del VEGF-A. Quan Dong Nguyen et al. Utilizaron inyecciones repetidas de ranibizumab (5 inyecciones en 6 meses) en 10 pacientes con edema macular diabético. A los 7 meses consiguen buenos resultados de recuperación visual (11 letras del sistema ETDRS) y una reducción del 85% del exceso de espesor retiniano. Recientemente se han publicado los resultados con 6 meses de seguimiento de un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico en que se comparaba la inyección intravítrea de 0,5 mg de Ranibizumab, fármaco anti-VEGF, con la fotocoagulación focal y con la combinación de ambos tratamientos en pacientes con edema macular clínicamente significativo. El tratamiento con Ranibizumab fue mejor que el láser en términos de agudeza visual y disminución de grosor macular.¹⁰

Pegaptanib (Macugen®).

Primer agente anti-VEGF aprobado para el tratamiento de la degeneración macular exudativa. Es un aptámero (un tipo de molécula creada sintéticamente) con una alta afinidad y selectividad por la isoforma VEGF-A 165. Carece de toxicidad y de inmunogenicidad, y presenta una excelente estabilidad. En retinopatía diabética Proliferativa, mostro regresión de la Neovascularización en alrededor del 62% de los pacientes tratados a las 36 semanas. Otra línea de tratamiento son los corticosteroides, utilizados para el tratamiento de la degeneración macular, asociada a la edad, tipo exudativa con base en dos líneas de evidencia: la inflamación puede contribuir al desarrollo fisiopatológico de la neovascularización coroidea, y los corticosteroides tienen propiedades angiostáticas.^{11, 12}

Acetato de triamcinolona

Es un glucocorticoide sintético que regula la expresión de ICAM-1 inducida por citoquinas y reduce la permeabilidad en células endoteliales humanas cultivadas. Debido a que los efectos de los corticosteroides son relativamente no específicos, las complicaciones oculares que pueden presentar incluyen la formación de catarata, el aumento de la presión intraocular y, potencialmente, efectos de toxicidad retiniana. La eficacia de la triamcinolona intravítrea, a menudo espectacular, nos hizo creer que el objetivo de ganar AV en estos pacientes era asumible. Sin embargo, una publicación reciente en la que se comparó este tratamiento con la fotocoagulación focal no ha demostrado diferencias en términos de AV con un seguimiento de 3 años.¹³

Acetato de anecortave

Es un esteroide angiostático desprovisto de actividad antiinflamatoria significativa. Se trata de una molécula que actúa en un nivel levemente diferente en el canal de la angiogénesis, independientemente de la fuente de estimulación. Mientras que los agentes anti-Factor de crecimiento vascular endotelial, apuntan específicamente a la molécula del factor de crecimiento vascular endotelial, el acetato de anecortave apunta a los procesos intracelulares implicados en la generación del colapso de la pared de la membrana basal de los capilares, a la que se le exige que inicie la Neovascularización.¹⁴

Es por ello que en revistas de divulgación se escuchan con cierta regularidad la asociación de medicamentos nuevos casi siempre aunados a fotocoagulación, para tratar retinopatía diabética, entre ellos se puede mencionar, Nepafenac, bevacizumab, ranibizumab (como antiangiogénicos inhibidores de factor de crecimiento vascular endotelial), triamcinolona intravítrea (como esteroide, y función anti angiogénica) pentoxifilina, vitamina C y superóxido, entre otros.¹²

Por lo que el propósito de este estudio es identificar y establecer, cuál de los tratamientos actuales para retinopatía diabética avanzada, tiene mayor efectividad.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica, con base en el análisis de la literatura médica de medicina basada en evidencia I y grado II-1 (USPSTF) según el tipo de diseño que consistió en al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado; ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados y metaanálisis.

Además de nivel de recomendación A y B; que consistió en: extremadamente recomendable, buena evidencia de que la medida fue eficaz y recomendable que son al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz.

Con inclusión de estudios de publicación del 2009 al 2013, artículo original, estudios experimentales y publicados en revistas indexadas. Con eliminación de artículos con diseños mal definidos.

Y según los tipos de estudios: Metaanálisis; ensayos clínicos aleatorizados de preferencia.

Los cuáles fueron buscados en las siguientes páginas:

Nombre Del Buscador	Página Web
Cochrane BVS	http://cochrane.bvsalud.org
The New England Journal Of Medicine	http://www.nejm.org/
Biblioteca médica virtual de Veracruz	http://www.formacionbibliotecaria.org.mx/saludveracruz/index.php
Medigraphic	http://new.medigraphic.com
Revistas Médicas Mexicanas.	http://www.nietoeditores.com.mx/revistas.html
Imbiomed	http://www.imbiomed.com.mx
Plos medicine	http://www.plosmedicine.org
Biomed central	http://www.biomedcentral.com
SCielo	http://www.scielo.org.mx
Google	http://www.google.com.mx

Posteriormente se procedió a procesar y ordenar la información por tablas y gráficos comparando por medio de números absolutos y relativos la literatura científica de medicina basada en evidencia

ÉTICA

Este estudio toma en cuenta la declaración de Helsinki para la investigación médica, solicitando a los participantes el consentimiento para la recolección análisis, almacenamiento y reutilización de datos, además de basarse en la ley general de Salud con el artículo 13 fracción II.

La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial compromete al médico con las palabras “La salud de mi paciente será mi primera consideración”, y el Código Internacional de Ética Médica declara que “Un médico debe actuar sólo en el interés del paciente al proporcionar atención profesional que pudiese tener el efecto de debilitar el estado físico y mental del paciente”.

El propósito de esta investigación médica se realizó en base a la revisión de la literatura

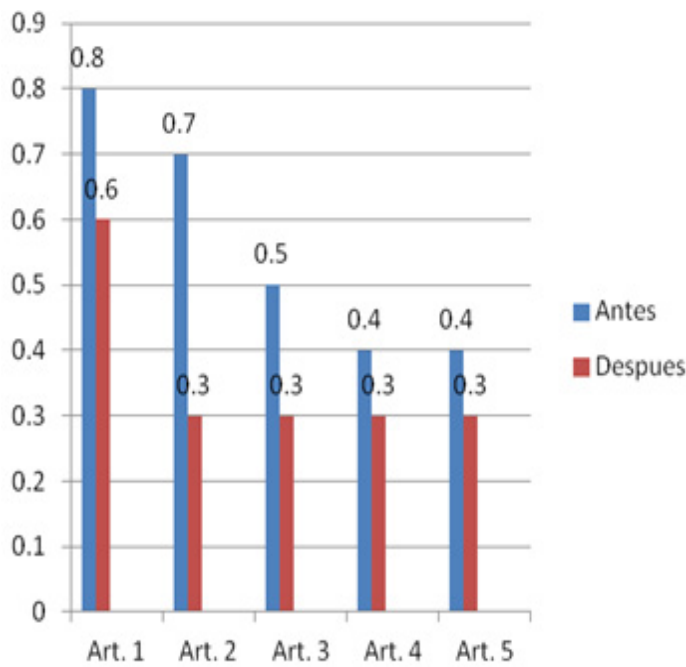
RESULTADOS

Se ingresaron 5 estudios completos a la revisión bibliográfica que consistieron en ensayos clínicos, aleatorizados con nivel de evidencia I b; y se rechazaron 6 estudios de los cuales 2 eran Metaanálisis; pero no reunieron los requisitos para ser comparados, dentro de las características generales de los pacientes de los artículos evaluados, fueron con 185 ojos, edad de 57.3 ± 13.1 años y el 57% del género femenino en el artículo de “eficacia y seguridad del bevacizumab en las diferentes retinopatías retinianas”. En otro artículo de “evaluación de láser ranibizumab más del sistema o el diferido o triamcinolona además laser sistema de edema macular diabético”; se trataron 854 ojos, con promedio de edad de 60 años donde el 70% fueron varones ^{15, 16, 17, 18, 19}. El resto se puede observar en el Cuadro 1.

Cuadro 1.

ARTICULO	FRECUENCIAS					
	No. Ojos	Edad promedio	Masc	Fem	AV Antes	AV Después
1.-Bevacizumab intravítreo en retinopatía diabética avanzada. ¹⁵	78	59.7 $\pm$ 9.3 años	54%	55%	0.87 LogMar	0.6 Log Mar
2.- Eficacia y seguridad del bevacizumab en las diferentes retinopatías retinianas. ¹⁶	185	57.3 $\pm$ 13.1 años	43%	57%	0.7 LogMar	0.3 LogMar
3.- Intravítreo del bevacizumab solo o combinado con fotocoagulación macular en el edema macular del diabético. ¹⁷	128	60 años	70%	40%	0.52 LogMar	0.36 LogMar
4- Evaluación de láser ranibizumab más del sistema o el diferido; o triamcinolona, además laser sistema de edema macular diabético. ¹⁸	854	62 años	56%	44%	0.4 LogMar	0.3 LogMar
5.-Triamcinolona intravítrea como coadyuvante en el Tratamiento del edema macular diabético difuso. ¹⁹	20	58 años	40%	60%	0.4 LogMar	0.3 Log Mar

En la Figura 1 se muestran los cambios en la agudeza visual medidos en Long Mar, donde las revisiones de 4 artículos desembocan en 0.3 Long Mar.



Artículos:

- 1.-Bevacizumab intravítreo en retinopatía diabética avanzada. ¹⁵
- 2.- Eficacia y seguridad del bevacizumab en las diferentes retinopatías retinianas. ¹⁶
- 3.- Intravítreo del bevacizumab solo o combinado con fotogcocoagulación macular en el edema macular del diabético. ¹⁷
- 4- Evaluación de láser ranibizumab más del sistema o el diferido o triamcinolona además laser sistema de edema macular diabético. ¹⁸
- 5.-Triamcinolona intravítrea como coadyuvante en el Tratamiento del edema macular diabético difuso. ¹⁹

Figura 1.

De los resultados de la tomografía óptica del tratamiento se observo bevacizumab intravítreo en retinopatía diabética avanzada, con 387 um antes y 275.7 um después en 6 meses; eficacia y seguridad del bevacizumab en las diferentes retinopatías retinianas con 485 um antes y 385 um después en 3 meses; el resto se observa en el Cuadro 2.

Cuadro 2.

ARTICULO			
	ANTES	DESPUES	TIEMPO EN MESES
1.-Becavizumab intravítreo en retinopatía diabética avanzada. ¹⁵	387 um	275.7 um	6 meses
2.- Eficacia y seguridad del bevacizumab en las diferentes retinopatías retinianas. ¹⁶	485 um	385 um	3 meses

3.- Intravítreo del bevacizumab solo o combinado con fotogcocoagulación macular en el edema macular del diabético. ¹⁷	468 um	374.4 um	6 meses
4- Evaluación de láser ranibizumab más del sistema o el diferido o triamcinolona además laser sistema de edema macular diabético. ¹⁸	262.7 um	249 um	24 meses
5.-triamcinolona intravítrea como coadyuvante en el Tratamiento del edema macular diabético difuso. ¹⁹	566.4	607.8	6 meses

El promedio por grupo de medicamento que logro mayor agudeza visual fue el ranibizumab con 0.10, como se muestra en la gráfica 2. Y el de la medida del espesor de la retina se mostró con triamcinolona -102.5 como se observa en la figura 2.

PROMEDIO DE AGUDEZA VISUAL GANADA POR MEDICAMENTOS.

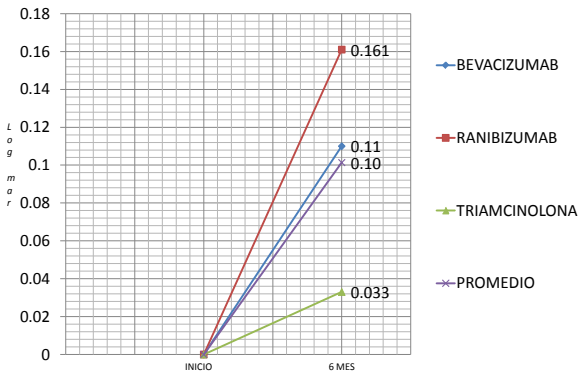


Figura 2.

DISCUSIÓN

En este estudio se revisaron cinco bibliografías donde se estudiaron los medicamentos Bevacizumab, Ranibizumab, Triamcinolona de los cuales se observaron con diversa variación en su tamaño de muestra estudiada, sin embargo se mostraron con una proporción semejante entre hombres y mujeres. En una revisión bibliográfica que estuvo integrada por once estudios proporcionaron datos sobre tres comparaciones de interés en esta revisión, donde la calidad y cantidad de la evidencia fue mayor para el ranibizumab, sin embargo la muestra fue pobre para establecer diferencias estadísticas de las drogas. La mayoría

de los datos fueron obtenidos en un año, y se necesitaría una confirmación a largo plazo, por ser la diabetes una enfermedad crónica ²⁰. En nuestro estudio los resultados mostraron resultados similares en la efectividad de los medicamentos mencionados, aunque la triamcinolona mostro mejor promedio de mejoría de la agudeza visual y del grosor de la retina. Asimismo Parravano M (2009), menciona que los resultados de los estudios en curso sobre varios compuestos deben evaluar no sólo la eficacia del tratamiento, sino también el costo-beneficio, por el número de inyecciones necesarias para el mantenimiento y la seguridad a largo plazo ²¹; aunque muchos de estos estudios fueron realizados diversidad con números de ojos variados en su frecuencia y a tiempos distintos. También, en otra investigación bibliográfica revelaron que el Bevacizumab, es un tratamiento eficaz a corto plazo para el edema macular diabético, y que su eficacia disminuye después de 6 semanas; sin embargo, en nuestro estudio se hizo de 3 a 6 meses con buenos resultados. ²²

El uso de medicamentos asociados a fotocoagulación con láser ha mostrado una mejoría de agudeza visual superior en comparación con el tratamiento habitual para esta patología con su mayor complicación que es el edema macular. ²³

El medicamento ranibizumab asociado a fotocoagulación ha mostrado tener una mejor eficacia que la triamcinolona y el bevacizumab asociados a fotocoagulación a seis meses para el tratamiento de retinopatía diabética avanzada con edema. ²⁴

A pesar de la gran cantidad de bibliografía que existe referente a retinopatía diabética y a edema macular diabético, aun hacen falta estudios de eficacia de los diferentes medicamentos que se utilizan en la actualidad para tratar pacientes con esta enfermedad, que nos permita tomar mejores decisiones para el tratamiento de esta enfermedad.

Conclusiones

Los fármacos utilizados en la retinopatía diabética mostraron buenos resultados. Sin embargo, habría que ser estudios más amplios y homogéneos tanto en el tiempo como en el número de ojos para tener una mayor certeza y realizar inferencias entre esos fármacos; aun así, la literatura científica actual es semejante a la revisión bibliográfica realizada en nuestra investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prado-Serrano A, Guido-Jiménez A, Camas-Benítez J. Prevalencia de retinopatía diabética En población mexicana. Revista mexicana de oftalmología. Septiembre-octubre 2009; 83 (5):261-266.
2. Tenorio G, Ramirez-Sanchez V. retinopatía diabética: conceptos actuales. Rev Med Hosp Gen Mex 2010; 73(3):193-201
3. Marshall S., Flibvjerg A. Prevention and early detection of vascular complication of diabetes, British Med Journal 2006; 333 (7566): 475-80.
4. Oshitari T, Natsuyo H, Shuichi Y. Endoplasmic Reticulum Stress and diabetic retinopathy. Vascular health and risk management. 2008; 4: 115-122.
5. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK. diabetic retinopathy. Seeing beyond glucose-induce intravascular disease. Diabetes 2006; 55(24):01-011.
6. Wilhelm Müller Ingo, Volker Roelcke, Barbara Wolf-Brawn. Crónica De La Medicina. México DF. Intersistemas Editores Sa Cv, 4ta edición agosto 2008.
7. Álvarez R. Retinopatía Diabética. Pontificia Universidad Católica De Chile. 2006; 31(3): 92-97.
8. Powers A. Diabetes mellitus. En: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Ed. New York: Mc Graw-Hill; 2005.
9. Parikh R, Naik M, Mathai A, Kuriakose T, Muliyl J, Thomas R. Role Of Frequency Doubling Technology Perimetry In Screening Of Diabetic Retinopathy. 2006 Mar; 54 (1): 17-22.
10. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study. Ophthalmology 2009; 116: 2175-2181.
11. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. 14ª Ed. España: Editorial Harcourt, 2000; 2: 2222-2223.
12. E Cervera Taulet, M Díaz-Llopis, P Udaondo, C Torralba. Utilidad de los fármacos antiangiogénicos en la retinopatía diabética. Av Diabetol. 2008; 24(1): 21-26.
13. Edwards A. R. , Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW,.. Arch Ophthalmol 2009; 127: 245-251.
14. Simo R, Carrasco E, Fonollosa A, Garcia-Arumi J, Casamitjana R, Hernandez C. Deficit of Somatostatin in the vitreous fluid of patients with diabetic macular. Diabetes Care 2007; 30: 725-727.
15. J. Fernando Arévalo Md Facs, Rafael A. García-Amaris Md. Bevacizumab (Avastín) Intravitreo En Retinopatía Diabética Avanzada. Vision Pan-America.2008;3; 7:82-86.
16. Orlando Ustariz-González, Dr. Maximiliano Gordon, Dra. Mariana Martínez, Dr. Hugo Quiroz-Mercado. Eficacia Y Seguridad Del Bevacizumab en Las Diferentes Patologías Retinianas.2006: Rev. Mex. Oftalmología; Septiembre-Octubre 2006; 80(5):272-278.

17. Soo Jeong Lee, Ei Tae Kim, Yeon Sung Moon. Intravitreal Bevacizumab Alone Versus Combined With Macular Photocoagulation In Diabetic Macular Edema. 2011: Korean J Ophthalmol 2011; 25(5):299-304.
18. Michael J. Elman, Md, Lloyd Paul Aiello, Md, Phd, Roy W. Beck. Estudio Aleatorizado y Evaluación de Láser Ranibizumab más Del Sistema, o el Diferido. O Triamcinolona. Además Laser Sistema De Edema Macular Diabético. Ophthalmology. 2010 June; 117(6): 1064–1077
19. Velasco-Fuentes I., Marco De La Fuente-Torres. Triamcinolona Intravítrea como Coadyuvante en el Tratamiento del Edema Macular Diabético difuso. Rev Mex Oftalmol; Septiembre-Octubre 2005; 79 (5): 258-262
20. Virgili T , Parravano M , Menchini F , M Brunetti . El tratamiento antiangiogénico con modalidades del factor de crecimiento endotelial vascular para el edema macular diabético. Base de Datos Cochrane Syst Rev. Dic 2012; 12: CD007419. doi: 10.1002/14651858.CD007419.pub3.
21. Parravano M , Menchini F , T Virgili . El tratamiento antiangiogénico con modalidades del factor del crecimiento endotelial vascular para el edema macular diabético. Base de Datos Cochrane Syst Rev. 2009, 07 de octubre, (4): CD007419. doi:
22. Alonso Plasencia M., Abreu-González R., Abreu-Reyes P. Bevacizumap intravítreo en la enfermedad oclusiva venosa retiniana. Arch. Soc. Canar. Oftalmo. 2010.
23. Surekha Maddula, Don K. Davis, Soumya Maddula, Horizons in Therapy for Corneal Angiogenesis, Ophthalmology Volume 118, Number 3, March 2011
24. Nguyen QD, Brown, and Marcus, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. 2012; 119:789-801