Edema macular diabético

Diabetic macular edema

J. Andonegui, L. Jiménez Lasanta

RESUMEN

El edema macular diabético representa la primera causa de pérdida visual en los pacientes con diabetes mellitus. Su complejidad, unida a la aparición de nuevos métodos de diagnóstico así como de novedosas alternativas de tratamiento, hace que el enfoque de esta enfermedad suponga un importante reto para el oftalmólogo. A lo largo de este artículo se describen su patofisiología, manifestaciones clínicas, clasificación, diagnóstico y tratamiento, haciendo especial énfasis en los nuevos métodos diagnósticos y en las diferentes opciones terapéuticas.

Palabras clave. Edema macular diabético. Diabetes mellitus.

ABSTRACT

Diabetic macular edema is the principal cause of visual loss in patients with diabetes mellitus. Its complexity, together with the appearance of new methods of diagnosis and new alternatives for treatment, mean that the approach to this disease is an important challenge for ophthalmologists. This article describes its pathophysiology, clinical manifestations, classification, diagnosis and treatment, with special emphasis on the new diagnostic methods and on the different therapeutic options.

Key words. Diabetic macular edema. Diabetes mellitus.

An. Sist. Sanit. Navar. 2008; 31 (Supl. 3): 35-44.

Servicio de Oftalmología. Hospital de Navarra. Pamplona.

Correspondencia:
José Andonegui Navarro
Servicio de Oftalmología
Hospital de Navarra
Irunlarrea 3
31008 Pamplona
Tfno. 848422081
E-mail: jandonen@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una entidad cuya prevalencia en la población de los países desarrollados está entre un 6 y un 8%. Aunque tanto la retinopatía diabética proliferativa como el edema macular diabético pueden provocar pérdida visual, se acepta que es el edema la principal causa de pérdida visual en los pacientes afectados por esta enfermedad¹.

El abordaje de este proceso presenta varios retos para el oftalmólogo. En primer lugar y en lo que se refiere al diagnóstico, está claro que los métodos clásicos para la detección de esta enfermedad, como son el examen biomicroscópico, la oftalmoscopia indirecta o la angiografía con fluoresceína (AGF), se han visto superados por nuevos métodos como la tomografía óptica de coherencia (OCT). Algunos autores incluso sugieren que los distintos tipos de edema macular detectados con la OCT podrían representar entidades clínicas diferentes que requerirían tratamientos específicos². Pero tampoco el enfoque terapéutico del edema macular diabético está del todo claro en la actualidad. A los métodos tradicionales de control metabólico^{3,4} y fotocoagulación con láser⁵ se han unido en los últimos años nuevas alternativas como la inyección intravítrea de triamcinolona^{6,8} o de otras sustancias antiangiogénicas^{9,10} o el tratamiento quirúrgico mediante vitrectomía^{11,12}. La ausencia hasta el momento de grandes estudios prospectivos randomizados para evaluar la mayor parte de estas terapias hace difícil determinar cuál es el tratamiento más adecuado en cada circunstancia.

PATOFISIOLOGÍA

La alteración histológica encontrada en el edema macular diabético es una acumulación de líquido en la capa de Henle y la capa nuclear interna de la retina. Este líquido proviene del compartimiento intravascular y su flujo, como en el resto de los tejidos, está modulado por el balance entre la presión hidrostática y la presión osmótica. Pero en la retina existe otra estructura, que es la barrera hematoretiniana (BHR), que también actúa regulando la permeabilidad vascular. Esta BHR se divide en dos partes, una interna formada

por el endotelio vascular de la retina y otra externa, que la constituyen las uniones estrechas de las células del epitelio pigmentario de la retina.

El principal mecanismo que conduce al acúmulo extracelular de líquido en la retina es una alteración en la permeabilidad de la BHR. Parece ser que la hiperglucemia mantenida provoca, por mecanismos no del todo conocidos en la actualidad, un aumento en la producción de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) por parte de las células gliales, microgliales y neuronales de la retina. La hipoxia sería otro factor implicado en el aumento de la producción de VEGF^{13,14}. El VEGF, además de ser una sustancia con capacidades angiogénicas, tiene una muy importante actividad permeabilizante y actuaría aumentando la permeabilidad de la BHR y facilitando la extravasación de líquido del compartimiento intravascular. La mayor susceptibilidad de la mácula a la formación de edema podría deberse al hecho de que esta zona de la retina posee muy pocos astrocitos. Estas células sintetizan factores que aumentarían la síntesis de proteínas de las uniones estrechas de la BHR y disminuirían por tanto su permeabilidad.

También los factores sistémicos pueden favorecer el desarrollo del edema macular diabético. La hipertensión provoca un incremento en la presión hidrostática de los capilares retinianos. Otras circunstancias como la hipoalbuminemia van a disminuir la presión oncótica. Ambas circunstancias conducen a un aumento de la permeabilidad vascular y favorecen la aparición de edema.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La principal causa de pérdida visual en los pacientes diabéticos es el edema macular diabético¹. La alteración que define la aparición del edema macular diabético es un engrosamiento de la retina en el área macular provocado por la extravasación de líquido al espacio extravascular. Este engrosamiento puede ser detectado en el examen biomicroscópico o por medio de dispositivos diagnósticos como la OCT. El engrosamiento de la retina puede acompañarse de exudados duros, que están for-

mados por material lipídico y proteináceo extravasado de los vasos de la retina y depositado en las capas externas de la retina o incluso en ocasiones en el espacio subretiniano (Fig.1).

La manifestación clínica más relevante en el edema macular diabético es una disminución visual central, asociada a una deformación de las imágenes, que puede aparecer en estadios muy tempranos de la enfermedad. El edema macular diabético puede desarrollarse asociado a diferentes grados de retinopatía diabética, que pueden ir desde una retinopatía no proliferativa moderada hasta una retinopatía diabética proliferativa avanzada¹⁵. Es más frecuente en personas de edad avanzada y con diabetes tipo II.

CLASIFICACIÓN

Hasta la aparición de la OCT el edema macular diabético se clasificaba en focal o difuso. El edema focal se caracteriza por la aparición de exudados duros circinados alrededor de grupos de microaneurismas. En la AGF se evidencia un escape focal generalmente a través de microaneurismas. En el edema difuso no es tan evidente la aparición de exudados o de microaneurismas y en la AGF aparece un escape difuso en toda la zona macular¹⁵ (Fig. 2).

Figura 1. Exudados duros maculares en un paciente con edema macular diabético. También se pueden ver otras alteraciones propias de la retinopatía diabética como hemorragias puntiformes o en llama y microaneurismas.

El *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)⁵ introdujo el término de edema macular diabético clínicamente significativo, que se define como:

1. Engrosamiento retiniano a 500 micras o menos del centro de la fovea.
2. Exudados duros a 500 micras o menos del centro de la fovea si se asocian con engrosamiento retiniano adyacente.
3. Engrosamiento retiniano de al menos un disco de área y que parte del mismo se encuentre dentro de un disco de diámetro del centro de la fovea.

Según el ETDRS serían los pacientes cuyo edema pudiese encuadrarse como clínicamente significativo los que se beneficiarían del tratamiento con láser y de ahí la importancia de esta clasificación.

Figura 2. Tipos angiográficos de edema macular diabético. A: edema macular focal. Fuga de colorante en los microaneurismas paramaculares. B: edema difuso. Escape difuso en toda la red capilar perifoveal.

De forma más reciente se ha propuesto la Clasificación Internacional de la Retinopatía Diabética¹⁶, que en lo que se refiere al edema macular diabético propone tres grados:

1. Leve. Engrosamiento retiniano o exudados duros en el polo posterior pero lejos del centro de la mácula.
2. Moderado. Cercanía del engrosamiento o los exudados al centro de la mácula.
3. Severo. Los exudados o el engrosamiento afectan al centro de la mácula.

La introducción del OCT al diagnóstico del edema macular diabético ha hecho que se propongan nuevas clasificaciones. Otani describe tres tipos de edema basados en los cambios estructurales hallados en el OCT¹⁷. El engrosamiento espongiiforme de la retina se caracteriza por un

aumento moderado del grosor de la mácula y la aparición de áreas de baja reflectividad en las capas externas de la retina. El edema macular quístico muestra grandes espacios quísticos que ocupan todo el grosor de la retina y provocan una importante distorsión de la anatomía macular. El desprendimiento seroso subfoveal se manifiesta como una zona hiporeactiva de configuración fusiiforme en el espacio subfoveal. Kim propone una nueva clasificación en la que incluye los tres tipos descritos por Otani, aunque al engrosamiento espongiiforme pasa a denominarlo engrosamiento difuso de la retina. Además añade otros dos tipos, que son la tracción hialoidea posterior sin desprendimiento de retina traccional y la tracción hialoidea posterior con desprendimiento de retina² (Fig. 3).

Figura 3. Tipos de edema macular diabético según la OCT. A: engrosamiento difuso de la retina. La retina está aumentada de grosor y muestra una disminución de la reflectividad en las capas externas, pero conserva su configuración anatómica con la depresión foveal central. B: edema macular quístico. Se forman grandes cavidades quísticas en todo el espesor de la retina, cuya anatomía está totalmente desestructurada. C: desprendimiento seroso subfoveal. Acúmulo de líquido seroso en el espacio subfoveal. Además en este caso existen cavidades quísticas en el resto del espesor retiniano. D: Tracción hialoidea posterior. La hialoides posterior tracciona de la mácula provocando un desprendimiento central.

DIAGNÓSTICO

El método utilizado clásicamente para diagnosticar el edema macular diabético ha sido el examen biomicroscópico. El problema de este método es que la información que proporciona es exclusivamente cualitativa y subjetiva. Visualizar los exudados duros no representa ningún problema, pero detectar la presencia de engrosamiento de la retina puede resultar más complejo y los hallazgos encontrados pueden ser muy variables en función del observador. Además estos métodos son poco sensibles puesto que se necesitan grandes variaciones en el grosor de la retina para que puedan ser detectadas mediante el examen biomicroscópico¹⁸.

También la AGF se ha empleado para diagnosticar el edema macular diabético. La interpretación de los resultados de esta prueba es también subjetiva y aunque es útil para detectar el escape vascular, éste no siempre está asociado a engrosamiento

de la retina⁵, que es lo que define la presencia o no de edema macular diabético. La AGF se utilizaba para establecer la división del edema macular diabético en focal o difuso pero, como veremos más adelante, resulta más útil basarnos en los datos de la OCT. La AGF tendría actualmente dos indicaciones. La primera es detectar puntos focales de fuga para guiar el tratamiento con láser. La segunda es valorar la presencia de isquemia macular, que es un factor de muy mal pronóstico en lo que a la recuperación visual se refiere.

La OCT es hoy en día la prueba más útil para diagnosticar y clasificar el edema macular diabético. Los cortes tomográficos pueden detectar de forma objetiva y con precisión la presencia de líquido en las capas de la retina y permiten rastrear la existencia de zonas de engrosamiento retiniano, que además pueden ser medidas teniendo así datos objetivos para valorar la evolución y la respuesta al tratamiento de estos pacientes (Fig. 4). También permi-

Figura 4. Medición del grosor retiniano del paciente de la figura 5 mediante OCT. A: antes del tratamiento con láser se aprecia un incremento del grosor en la parte izquierda de la imagen, que corresponde a la zona de exudación. B: después del tratamiento con láser el grosor de la retina en la zona tratada ha disminuido.

te examinar con detalle la interfase vítreo-macular y detectar posibles alteraciones susceptibles de tratamiento quirúrgico, muy frecuentes en los pacientes diabéticos. Los diversos tipos de edema macular diabético detectados mediante la OCT^{2,17} podrían constituir entidades clínicas diferenciadas y tener diferentes indicaciones en cuanto al tratamiento.

TRATAMIENTO

Hasta la fecha tan solo el control metabólico^{3,4} y la fotocoagulación con láser⁵ (Fig. 5) han demostrado de forma concluyente su eficacia en el tratamiento del edema macular diabético mediante estudios prospectivos randomizados. El ETDRS demostró que la fotocoagulación focal con láser era capaz de frenar la pérdida visual en pacientes con edema macular clínicamente significativo⁵. Parece ser que el efecto del láser en el

edema macular diabético es, por una parte, destruir fotorreceptores en la zona macular para disminuir la hipoxia en esta zona. La hipoxia ha sido implicada en el desarrollo del edema macular diabético¹³, posiblemente por el aumento que provoca en la producción de VEGF¹⁴. También el láser podría actuar induciendo la proliferación de las células endoteliales y de las células del epitelio pigmentario retiniano. De esta forma, las células destruidas por el láser serían sustituidas por otras nuevas, de mejor funcionalidad, con lo que mejoraría la eficacia de la BHR interna y externa en el control del edema¹⁹. A pesar de estos supuestos buenos resultados obtenidos en el ETDRS, menos de un 3% de estos pacientes experimentan mejoría en su visión, 12 % continúan perdiendo agudeza visual a pesar del tratamiento y en 40% de ellos persiste el edema pasados 12 meses²⁰. También se ha compro-

Figura 5. Tratamiento con láser en un paciente con edema macular diabético. A: Grandes exudados duros en la zona temporal de la mácula. Se aprecian los impactos de láser en rejilla en toda la zona de exudación. B: OCT del mismo paciente. Se observan los exudados duros intraretinianos y el engrosamiento difuso de la retina en la zona afectada. C: aspecto de la retina a los ocho meses del tratamiento con láser. Se evidencian las cicatrices de la fotocoagulación. Los exudados duros están en franca regresión. D: en la OCT se puede ver la desaparición de los exudados intraretinianos y la disminución del grosor de la retina tratada.

bado que aquellos pacientes cuyo edema se clasificaba como de tipo difuso serían refractarios al tratamiento con láser^{21,22}.

Los malos resultados visuales obtenidos con el láser y su incapacidad para tratar los edemas difusos han hecho surgir en los últimos años alternativas de tratamiento como la vitrectomía o la inyección intravítrea de triamcinolona o de otras sustancias antiangiogénicas. En lo que respecta a la vitrectomía, Lewis fue el primero en plantear que éste era un tratamiento efectivo en aquellos casos en los que el edema no había respondido al láser y se asociaba a la presencia de una hialoides posterior engrosada y tensa²³. Posteriormente esta modalidad terapéutica ha sido aplicada también a pacientes cuya hialoides posterior no estaba engrosada²⁴ e incluso en casos en los que estaba desprendida²⁵. De forma más reciente se ha introdu-

cido el pelado rutinario de la membrana limitante interna (MLI) en los pacientes con edema macular diabético que eran tratados mediante vitrectomía^{26,27}. La mayor parte de los estudios efectuados para comprobar la validez de este procedimiento incluyen un número escaso de pacientes y arrojan resultados contradictorios. Mientras que algunos encuentran mejoría tanto anatómica como funcional¹¹, otros describen sólo mejoría en el aspecto anatómico de la mácula, pero sin cambios en la agudeza visual, sugiriendo incluso que el pelado de la MLI podría conducir a alteraciones estructurales de la retina que impedirían una adecuada recuperación visual¹². Probablemente, mientras no aparezcan estudios que demuestren lo contrario, parece razonable restringir el uso de la vitrectomía en el edema macular diabético a aquellos casos en los que la OCT

Figura 6. Tratamiento con triamcinolona intravítrea y fotocoagulación con láser en un paciente con edema macular diabético. A: En la fotografía de fondo se aprecian exudados duros maculares y los impactos de láser en rejilla en la zona macular. Un mes antes del láser a este paciente se le habían inyectado 4 mg de triamcinolona intravítrea. B: OCT realizada antes de la inyección de triamcinolona que muestra un edema de tipo quístico y un pequeño desprendimiento seroso subfoveal. C: aspecto de la retina once meses después del tratamiento. Los exudados están en regresión y se observan unas leves cicatrices de láser. D: OCT realizada a los once meses del tratamiento en la que se aprecia una completa resolución del edema.

demuestre tracción sobre la zona macular o importantes alteraciones de la interfase vitreoretiniana (Fig. 6).

Otro tratamiento que ha despertado gran interés y ha levantado enormes expectativas para el tratamiento del edema macular diabético es la inyección intravítrea de triamcinolona⁶⁻⁸. Esta sustancia actuaría reduciendo temporalmente la permeabilidad de los capilares o disminuyendo la producción de VEGF²⁸, pero no actúa sobre la hipoxia, que podría estar implicada en el desarrollo del edema macular. Uno de los inconvenientes que presenta este tratamiento es que aunque a corto plazo se obtiene una desaparición del edema y una mejoría de la visión en un gran porcentaje de pacientes, su eficacia es temporal²⁹ y a medio plazo la recidiva del edema es la norma³⁰. Por otra parte, un importante porcentaje de los pacientes que reciben esta terapia desarrollan elevación de la presión

intraocular o catarata. Además, recientemente han sido publicados los resultados de un estudio multicéntrico elaborado en Estados Unidos por la Red para la Investigación Clínica de la Retinopatía Diabética que demuestran que a largo plazo la triamcinolona aislada es peor que la fotocoagulación con láser para el tratamiento del edema macular diabético³¹.

Para intentar mejorar los pobres resultados obtenidos con la inyección aislada de triamcinolona, se ha propuesto combinar este tratamiento con la fotocoagulación con láser. Se plantea una secuencia en la cual primero se realizaría la inyección intravítrea de Triamcinolona y unas semanas después, cuando el edema hubiese desaparecido, se realizaría la fotocoagulación en rejilla en la zona macular (Fig. 7). En teoría este procedimiento permitiría aplicar el láser de forma más precisa y con menos intensidad al hacerlo sobre una

Figura 7. Tratamiento mediante vitrectomía de un paciente diabético con desprendimiento por tracción macular. A: en la fotografía de fondo aparecen exudados duros maculares y pliegues y una contracción focal en la arcada temporal inferior. B: en la OCT se puede ver una banda que tracciona sobre la zona macular. C: aspecto de la macula después de la vitrectomía. Los exudados están en regresión y han desaparecido los pliegues y la contracción focal de la arcada temporal inferior. D: en la OCT se observa la desaparición de la tracción. La mácula ha recuperado su configuración, aunque persiste un discreto acúmulo de líquido intraretiniano.

retina menos engrosada. Esto aumentaría la eficacia del láser y prolongaría el efecto de la triamcinolona. También los resultados de estos estudios, que en general, han incluido a un escaso número de pacientes, han arrojado datos contradictorios. Así, mientras algunos encuentran beneficios en este tratamiento combinado^{32,34}, para otros esta opción no proporciona ventajas significativas^{35,36}. De cualquier forma, la Red para la Investigación Clínica de la Retinopatía Diabética esta valorando actualmente la combinación de triamcinolona y láser, la combinación de ranibizumab y láser o el ranibizumab aislado para el edema macular diabético³⁷.

Por último y en lo que respecta a la inyección de sustancias antiangiogénicas, tanto el ranibizumab como el pegaptanib podían conseguir a corto plazo la desaparición del edema y no tendrían tantos efectos secundarios como la triamcinolona intravítrea. Aunque los resultados iniciales con estas sustancias parecen alentadores^{9,10} estas buenas perspectivas deberán ser confirmadas en estudios a largo plazo.

Podemos concluir diciendo que mientras estudios prospectivos randomizados con un número suficiente de pacientes y un diseño adecuado no demuestren lo contrario, la fotocoagulación con láser y el control metabólico son los el únicos tratamientos cuya eficacia está claramente demostrada en el edema macular diabético. Cualquier nueva alternativa terapéutica que se quiera introducir deberá ser comparada en ensayos clínicos con la fotocoagulación³¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. MOSS SE, KLEIN R, KLEIN BE. The incidence of vision loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1988; 95: 1340-1348.
2. KIM BY, SMITH SD, KAISER PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 405-412.
3. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes in the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 317: 703-713.
5. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report nº 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796-1806.
6. JONAS JB, SOFKER A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 425-427.
7. MARTIDIS A, DUKER JS, GREENBERG PB, ROGERS AH, PULIAFITO CA, REICHEL E et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109: 920-927.
8. JONAS JB, KREISING I, SOFKER K, DEGENERING RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 57-61.
9. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an antivascular endothelial growth factor aptamer for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 1747-1757.
10. CHUN DW, HEIER JS, TOPPING TM, DUKER JS, BANKERT JM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006; 113: 1706-1712.
11. KIMURA T, KIRYU J, NISHIWAKI H, OH H, SUZUMA K, WATANABE D et al. Efficacy of surgical removal of the internal limiting membrane in diabetic cystoid macular edema. *Retina* 2005; 25: 454-461.
12. PATEL JI, HYKIN PG, SCHADT M, LUONG WY, FITZKE F, GREGOR ZJ. Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26: 5-13.
13. NGUYEN QD, SHAH SM, VAN ANDEN E et al. Supplemental inspired oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 45: 617-624.
14. DEREVIJANIK NL, VINORES SA, XIAO W-H, MORI K, TURON T, HUDISH T et al. Quantitative assessment of the integrity of the blood-retinal barrier in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 2462-2467.
15. BRESNICK GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986; 93: 989-997.

16. WILKINSON CP, FERRIS FL, KLEIN RE, LEE PP, AGARDH CD, DAVIS M et al. Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682.
17. OTANI T, KISHI S, MARUYAMA Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 688-693.
18. PIRES I, BERNARDES RC, LOBO CL, SOARES MA, CUNHA-VAZ JG. Retinal thickness in eyes with mild nonproliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison of measurements obtained by retinal thickness analysis and optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1301-1306.
19. BANDELLO F, LANZETTA P, MENCHINI U. When and how to do a grid laser for diabetic macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999; 97: 415-419.
20. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991; 98: 766-785.
21. LEE CM, OLK RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98: 1594-1602.
22. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline. ETDRS report nº 19. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1144-1155.
23. LEWIS H, ABRAMS GW, BLUMENKRANZ MS, CAMPO RV. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992; 99: 753-759.
24. TACHI N, OGINO N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 258-260.
25. YAMAMOTO T, AKABANE N, TAKEUCHI S. Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 369-377.
26. STEFANIOTOU M, ASPIOTIS M, KALEGEROPOULOS C et al. Vitrectomy results for diffuse diabetic macular edema with and without inner limiting membrane removal. *Eur J Ophthalmol* 2004; 14: 137-143.
27. RADETZKY S, WALTER P, FAUSER S, KOIZUMI K, KIRCHHOF B, JOUSSEN AM. Visual outcome of patients with macular edema after pars plana vitrectomy and indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 273-278.
28. FUNATSU H, YAMASHITA H, SAKATA K, NOMA H, MIMURA T, SUZUKI M et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 806-816.
29. INOUE M, TAKEDA K, MORITA K, YAMADA M, TANIGAWARA Y, OGUCHI Y. Vitreous concentration of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 1046-1048.
30. MASSIN P, AUDREN F, HAOUCHINE B, ERGINAY A, BERGMANN JF, BENOSMAN R et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: Preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004; 111: 218-225.
31. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized clinical trial comparing intravitreal Triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008; 115: 1447-1459.
32. TUNC M, ONDER HI, KAYA M. Posterior sub-Tenon's capsule Triamcinolone injection combined with focal laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 1086-1091.
33. KANG SW, SA HS, CHO HY, KIM JI. Macular grid photocoagulation after intravitreal Triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 653-658.
34. SHIMURA M, NAKAZAWA T, YASUDA K, SHIONO T, NISHIDA K. Pretreatment of posterior subtenon injection of Triamcinolone acetonide has beneficial effects for grid pattern photocoagulation against diffuse diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 449-454.
35. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial of peribulbar Triamcinolone acetonide with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema. A pilot study. *Ophthalmology* 2007; 114: 1190-1196.
36. LAM DS, CHAN CK, MOHAMED S, LAI TY, LEE WY, LIU DT et al. Intravitreal Triamcinolone plus sequential grid laser versus Triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema. Six-month outcomes. *Ophthalmology* 2007; 114: 2162-2167.
37. www.drcr.net; fecha de acceso, 12 de junio de 2008.