

Protocolo para el tratamiento de la retinopatía diabética

Treatment protocol for diabetic retinopathy

PAREJA RÍOS A¹, SERRANO GARCÍA M², QUIJADA FUMERO E¹,
CABRERA LÓPEZ F³, ABREU REYES P⁴, CARDONA GUERRA P⁵, MARRERO MD⁶,
REYES RODRÍGUEZ M⁷

RESUMEN

En un momento en el que han surgido nuevas alternativas para el tratamiento de la Retinopatía diabética (RD) cuyo papel aún no está suficientemente definido, nos planteamos realizar este protocolo de actuación para sugerir unas directrices generales que nos orienten en la práctica clínica.

En este documento revisaremos las distintas opciones terapéuticas disponibles y su indicación más aceptada según el grado de retinopatía diabética que presente el paciente. Planteamos así que hacer con una retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) leve, moderada (ambas control por su oftalmólogo de zona) y severa (en casos muy seleccionados puede plantearse la realización de una panfotocoagulación –PFC-). Los pacientes con retinopatía diabética proliferativa (RDP) serán tratados en los centros hospitalarios (PFC / fármacos antiangiogénicos / cirugía vitreoretiniana –CVR-) hasta que sea controlado su proceso. Se discute así mismo el tratamiento del edema macular (EM) diabético según sus características angiográficas y topográficas.

Se hace hincapié en la importancia del control metabólico del paciente (optimizar el control glucémico, de su hipertensión arterial y de la dislipemia) como tratamiento coadyuvante de su retinopatía diabética.

Esta propuesta terapéutica ha sido ampliamente discutida por retinólogos de los 4 grandes hospitales de Canarias por lo que se trata de un texto consensuado basado en la bibliografía científica actual.

Palabras clave: Retinopatía diabética (RD), edema macular diabético (DME), tomografía de coherencia óptica (OCT), vitrectomía, fármacos antiangiogénicos intravítreos.

Hospital Universitario de Canarias.

Correspondencia:
Alicia Pareja Ríos
C/. República de Venezuela, 91
Residencial Coromoto 10
38206 La Laguna
aparejar@ono.com

ABSTRACT

Recently new alternatives for the treatment of the diabetic retinopathy have appeared. Though their role is not yet sufficiently defined, we suggest a protocol to give general guidelines which help us in our clinical practice.

In this document we review the different therapeutic options available and their most accepted indications according to the degree of diabetic retinopathy that patients have. Therefore, we propose what to do in cases of mild, moderate and severe non proliferative diabetic retinopathy as well as in cases of proliferative ones (panfotocoagulation / antiangiogenic drugs / vitreoretinial surgery). The treatment of the diabetic macular edema is also discussed depending on its angiographic and topographic characteristics.

The importance of the metabolic control of the patient is stressed (optimization of glucemic control, control of arterial hypertension and dislipemia) as it helps in the treatment of the diabetic retinopathy.

This therapeutic proposal has been widely discussed by retinologists from the four main hospitals in the Canary Islands, therefore it is an agreed text based on recent scientific bibliography.

Key words: Diabetic retinopathy, Diabetic macular edema, optic coherence tomography, vitrectomy, intravitreal antiangiogenic drugs.

MANEJO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

En los primeros meses del año 2007 retinólogos de los cuatro hospitales de tercer nivel de Canarias se han reunido para establecer un protocolo terapéutico de la retinopatía diabética para aplicarlo en nuestro medio. Este protocolo sugiere líneas de actuación para diversos supuestos diabéticos, pero no establece criterios de obligado cumplimiento, ni exime al oftalmólogo de su responsabilidad de reflexionar ante un caso concreto y actuar según su buen criterio profesional. Por ello, la existencia de este protocolo en modo alguno limita o vincula la libertad del oftalmólogo en su toma de decisiones para el tratamiento de un caso concreto. Puede así optar por otra pauta distinta, dentro de las técnicas normales requeridas, si entiende que, según su experiencia, el resultado buscado exige otro tipo de terapia. El que dicha opción no esté contemplada en este documento como pauta de actuación recomendada, no puede considerarse en modo alguno como una mala praxis profesional o una vulneración de la «lex artis ad hoc».

Previamente, queremos recordar la necesidad de un control óptimo de la diabetes,

sobrepeso, HTA y dislipemia, dada su indudable influencia sobre la evolución de la retinopatía.

Propuesta de protocolo terapéutico de la RD

1. *Diabetes tipo 1*

En caso de presentarse algún signo de retinopatía se aconseja mantener el control ocular en los centros hospitalarios, en base al alto grado de complicaciones y el carácter agresivo de las mismas.

2. *Diabetes tipo 2*

Se aconseja control anual oftalmológico de todos los pacientes diabéticos tipo 2, bien por su oftalmólogo o bien por el sistema de Teleoftalmología.

Al detectarse signos de retinopatía, los criterios aconsejados son expuestos según el grado de afectación, según la existencia o no edema, y según la presencia de complicaciones secundarias a una retinopatía avanzada.

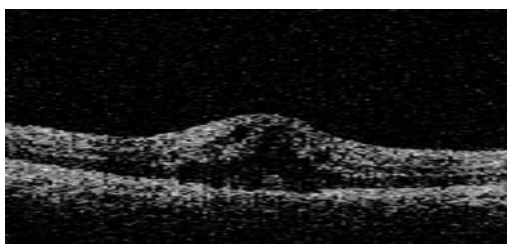


Fig. 1: Edema macular quístico.

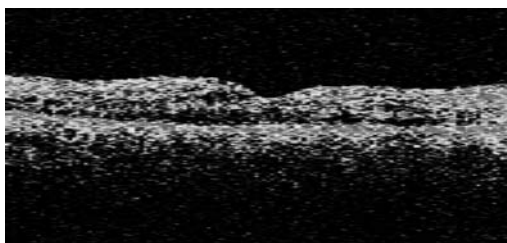


Fig. 2: El mismo EMQ tras TAIV.

A continuación, procedemos a exponer los criterios recogidos en el protocolo terapéutico, comenzado por la:

A. RD No Proliferativa (RDNP) leve y moderada.

Si no tiene edema macular se aconseja controles periódicos anuales en la leve o semestrales en la moderada, bien en el sistema de Teleoftalmología, bien por su oftalmólogo.

Si tiene edema macular (EM) que no cumpla criterios de clínicamente significativo, se aconseja revisiones oftálmicas cada 2-4 meses.

De presentarse una RDNP con edema macular clínicamente significativo (EMCS), los criterios terapéuticos serán expuestos con posterioridad.

B. RDNP severa.

De presentarse una RDNP severa, los controles oculares se realizarán cada 3-4 meses en pacientes diabéticos tipo 2, y cada 2-3 meses en los tipo 1 insistiendo en la necesidad de optimizar los controles metabólicos.

Se limita el uso de la panfotocoagulación (PFC) sólo en casos seleccionados con alto riesgo de progresión (DM tipo 2 con mal control metabólico, pacientes con catarata parcial, hipertensos severos, RDP del ojo adelfo, pacientes que no cumplen con los controles propuestos). Las RDNP severas son casos que deben ser considerados de alto riesgo, dada la probabilidad de progresión a RDP

que se sitúa entorno al 50,2% en un año y a RDP con CAR que está alrededor de un 14,6% (1).

En caso de existir se tratará el EMCS.

C. RDNP muy severa.

En estos casos se aconseja la PFC electiva en sesiones de 350-500 impactos, con intervalos de unas 3 semanas entre las sesiones. Se pretende concluir la PFC en 4-5 sesiones. La urgencia estriba en el alto riesgo de progresión a una RDP con CAR, hecho que ocurre entorno al 45% de los pacientes.

Una vez concluido la PF se revisará al paciente a los 2-4 meses. Si tras dos revisiones la retinopatía permanece inactiva y los factores de riesgo están controlados en la medida de lo posible, se remitirá al enfermo a su oftalmólogo para que lo controle cada 4-6 meses.

D. RDP: con medios TRANSPARENTES:

La retinopatía diabética proliferante resulta un apartado donde los criterios y los tiempos de actuación resultan aún más críticos. Procedemos a desgranar los diversos supuestos clínicos.

1) RDP sin características de alto riesgo (CAR):

Se aconseja completar la PFC, insistiendo en las zonas isquémicas. Una vez concluida se revisará a los 2-4 meses. Si tras dos revisiones permanece inactivo y los factores de riesgo están controlados, el paciente se remitirá a su oftalmólogo. Se propone mantener la periodicidad de las valoraciones oculares, insistiendo en la búsqueda de signos de reproliferación tanto en segmento anterior como en el posterior.

De encontrarnos con una RDP sin CAR pero con zonas de tracción, se sugiere la fotocoagulación en sesiones cortas (200-300 impactos) para evitar contracciones que favorezcan un DR traccional.

2) RDP con CAR:

Realizar o completar la PFC sin demora, a razón de 500 impactos por sesión, intentando concluir en un mes. Si no responde a la PFC, y el cuadro progresa, generalmente con penachos muy vascularizados o sangrados recientes, proponemos el uso de antiangiogénicos intravítreos cada 4-6 semanas. Si el cuadro no se estabiliza o se observan zonas de riesgo, realizaríamos cirugía vitreoretiniana (CRV).

De existir una RDP activa con adherencias vitreoretinianas extensas, se aconseja terapia combinada de antiangiogénicos y en 5-7 días CRV. De posponerse la intervención, existe riesgo de complicaciones inherentes a la contracción de la proliferación, destacando entre éstas, el DR traccional.

En el caso de una papilopatía diabética traccional con proliferaciones fibrovasculares en el lado nasal de la papila sin que esto afecte el campo visual central, aconsejamos una vitrectomía temprana extirpando dicho tejido fibrovascular para evitar el daño irreversible de la visión central. De esta forma se alivia la tracción vitreopapilar que causa un daño funcional en el haz papilomacular debido al arrastre al que se ven sometidos los axones de las células ganglionares y al adicional efecto sobre la irrigación sanguínea prelaminar (2).

En el supuesto de una RDP con maculopatía traccional la indicación de vitrectomía precoz es formal.

Las formas de RDP con rubeosis de iris son ya un estadio de complicación y el preludio de una catástrofe final; bien por el riesgo de glaucoma neovascular, bien por el riesgo de proliferación en la retina periférica y su consecuente sangrado. Precisan de estricto seguimiento. Se realizara una extensa PFC que incluya extrema periferia con lente de tres espejos. Se podría plantear la opción de antiangiogénicos intravítreos como coadyuvantes terapéuticos, los cuales son de una sorprendente eficacia.

E. RDP con medios NO TRANSPARENTES:

1) Catarata madura:

Los diabéticos <65 años tienen entre 3 y 4 veces mayor riesgo de desarrollar catarata sobretodo cortical y subcapsular posterior que la población no diabética (en los grupos más jóvenes el riesgo aumenta hasta 25 veces). A partir de los 65 años el riesgo se iguala.

Siempre que la catarata permita visualizar el fondo ocular, o tratar con láser la progresión de la retinopatía, la postura será expectante. Cuando se supere estos límites, la facoemulsificación esta indicada. Tras la cirugía, el paciente debe ser fotocoagulado si procede o vigilado por si el trauma quirúrgico induz-

ca la progresión de la retinopatía. Al menor indicio de tal empeoramiento, se aconseja el uso de corticoides o antiangiogénicos intravítreos.

2) Hemovítreo:

Recordar que limitar la actividad de los pacientes diabéticos con RDP no es efectivo para prevenir el hemovítreo. De existir el sangrado, tampoco el prescribir reposo resulta eficaz. Por ello, ante los dos supuestos, el paciente puede realizar la actividad que le permita su limitada visión.

En el caso de estar ante un hemovítreo denso asociado a DVP que no se reabsorba, se aconseja la CRV precoz dado que en estos pacientes los resultados visuales son bastante buenos y las tasas de recirugía por reeproliferación son prácticamente nulas.

Cuando un paciente presente un hemovítreo no acompañado de DVP, la CRV está indicada. En estos casos es importante disecionar todas las adherencias vitreoretinianas existentes ya que en ellos las tasas de reeproliferación son mayores y el pronóstico visual

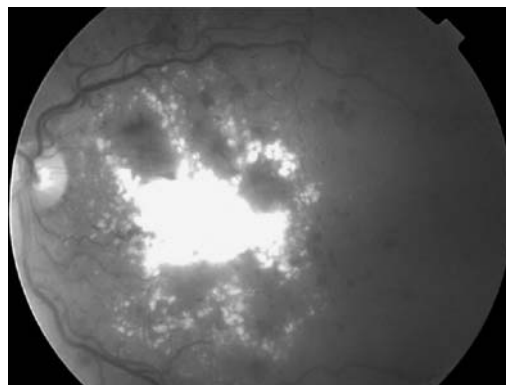


Fig. 3: EMCS con abundantes exudados duros maculares (imagen cedida por Dr. Cordovés).

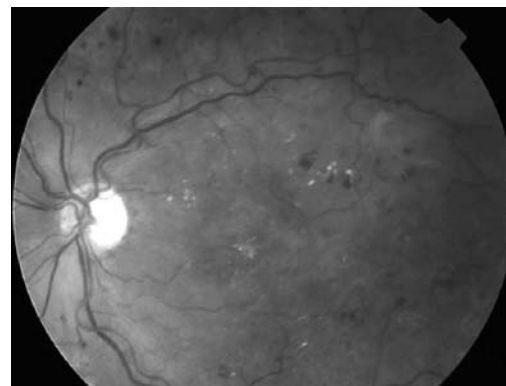


Fig. 4: El mismo edema tras CRV con pelaje de MLI (imagen cedida por Dr. Cordovés).

pobre (a mayores áreas de adherencias vitreoretinianas previas a la cirugía peor pronóstico visual y anatómico). Es muy útil la triamcinolona intravítrea para visualizar las tracciones durante la realización de la cirugía.

De producirse una hemorragia premacular / retrohialodea se aconseja CRV precoz, preferentemente en el primer mes.

Una problemática frecuente y que resulta a veces difícil de resolver son los sangrados recurrentes tras la vitrectomía:

Si la hemorragia es inmediata tiene su etiología a partir del tejido fibrovascular residual disecado durante la vitrectomía o dispersión de sangre residual. La mayoría se resuelven espontáneamente en días o semanas. Si esto no ocurre, deberemos esperar 1-2 meses con control de AV y ecográfico. Si no desaparece: aconsejamos un lavado mediante vitrectomía para restablecer la visión, extraer los productos que puedan estimular la proliferación y tratar, si procede zonas de reproliferación.

Si el sangrado es tardío, lo que ocurre de un 13% a un 50% de los casos, su etiología puede ser variada. Entre ellas, destacar al tejido proliferativo periférico presente en las esclerectomías: cuyo origen no es la retina anterior (como en la proliferación fibrovascular anterior) sino el cuerpo ciliar. Este tejido fibrovascular se puede extender hacia vítreo anterior dada su proximidad. Se asocia a incarceration del vítreo en las esclerectomías.

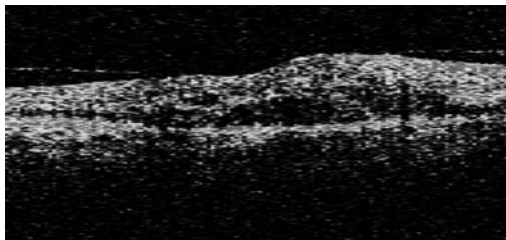


Fig. 5: EMCS con síndrome de tracción vitreomacular.

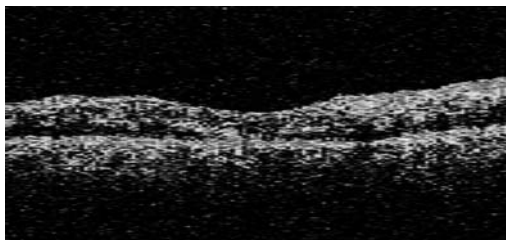


Fig. 6: EMCS tras CRV con pelaje de MLI.

El diagnóstico puede hacerse por depresión escleral. En otros casos, existe un vaso centinela epiescleral entrando en la esclerectomía, aunque su existencia no asegura que exista tejido fibroproliferativo en la misma. Ante un RDP con hemovítreo tardío, se aconseja CRV y crioterapia en las esclerectomías. En algunos casos se puede dejar un taponamiento con gas como el hexafluoro de azufre, Previamente a la cirugía, se puede optar por los antiangiogénicos intravítreos. En los casos que la hemorragia desaparezca, intentar localizar la etiología del caso, y actuar mediante la fotocoagulación selectiva.

A veces, la hemorragia tardía es secundaria a una proliferación fibrovascular anterior (4). En estos casos, el hemovítreo suele ocurrir entre el primer y el séptimo mes después de la CRV. Se trata de una proliferación neovascular que se origina en la retina periférica y se extiende a través de la hialoides anterior hacia la cara posterior de la cápsula cristaliniana. El examen con depresión escleral y la biomicroscopía indirecta revelan la neovascularización, a veces aparece también rubeosis en iris. En la ecografía puede detectarse bandas de tejido engrosado desde la retina periférica al cuerpo ciliar y superficie posterior del iris, desprendimientos traccionales de la retina anterior y del cuerpo ciliar (que se asocian con frecuencia a hipotonía). Su tratamiento es desalentador por lo que hay que insistir en la prevención, sobre todo en pacientes con factores de riesgo de padecerla: como son jóvenes con DM tipo1, isquemia retiniana severa, DR traccional y/o mixto (traccional+regmatógeno) especialmente si se les ha colocado cerclaje extraescleral, RDP no tratada o que no responde a la PFC, RDP con proliferación posterior fibrovascular extensa, rubeosis iridis postoperatorias, múltiples cirugías, etc. Estamos ante cuadros de una severidad extrema. En esos casos, proponemos nueva cirugía vitreoretiniana extrayendo cuidadosamente el vítreo anterior para lo que puede ser necesario una lensectomía y realizar una fotocoagulación anterior extensa.

3) Desprendimiento de retina (5):

En el caso de una RDP con DR traccional que afecte a mácula o la amenace (amenaza de desprendimiento macular se considera

cuando el desprendimiento de retina está por dentro de arcadas vasculares y se acompaña de cambios visuales), se aconseja la CRV eliminando todas las tracciones junto a un taponamiento con gas.

Cuando se produce un DR regmatógeno en pacientes con RDP, la CRV debe ser urgente (<48 horas) dado el alto riesgo de progresar a una vitreorretinopatía proliferante (PVR).

De producirse un DR mixto, la CRV también es urgente (<48 horas). Es preciso extraer las membranas, endofotocoagulación alrededor de las rupturas y panretiniana y taponamiento con gas de larga duración (C3F8). A veces es necesaria la colocación de banda de silicona y lensectomía reservándose el uso de aceite de silicona para los peores casos .

4) Glaucoma neovascular

El glaucoma neovascular del diabético es resultante de la obstrucción de la red trabecular por elementos fibrovasculares y/o sinequias asociadas.

Se aconseja el uso de terapia tópica con atropina y dexametasona, inyecciones intraoculares de antiangiogénicos y completar la PFC. Con esta actuación, se puede lograr una regresión de los neovasos en un 70%. Si los neovasos regresan, pero la hipertensión no remite, se optará por cirugía filtrante con antimetabolitos o cirugía filtrante con implantes valvulares y en última instancia una cicloablación.

EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Valoración previa a la actuación terapéutica

Si en la retinopatía diabética, el control sistémico es indiscutible, en el edema macular esto resulta aún más evidente. Se debe insistir en el control de la glucemia, HgbA1C, presión arterial, sobrepeso y lípidos. Enviar al endocrino / internista / nefrólogo si es necesario. Es realmente asombroso como mejoran algunas retinopatías diabéticas al mejorar el control metabólico.

Si existe mal control metabólico puede posponerse el tratamiento del edema macular hasta que éste mejore.

La valoración del edema debe incluir siempre mejor agudeza visual corregida, examen biomicroscópico, retinografía y OCT. La AFG puede considerarse discutible en algunos casos claros de circinadas donde se ve el origen de la exudación.

Opciones terapéuticas

Edema macular clínicamente significativo (EMCS) focal o multifocal

El tratamiento de elección del EMCS focal-multifocal continúa siendo la fotocoagulación focal.

En aquellos pacientes en los que el engrosamiento macular central dificulte la laserterapia focal que suele corresponder a valores de OCT superiores a 400 se propone corticoterapia local seguida de láser. La opción más extendida es el uso de 4 mgr triamcinolona intravítrea en pacientes no vitrectomizados y 8 mgr en los vitrectomizados. En los casos que no se pueda emplear triamcinolona podrían usarse terapia antiangiogénica. Una vez se logra la reducción del edema, se procedería a la fotocoagulación focal o multifocal según los casos. Cuando se usa los corticoides, la laserterapia se realizará entre la 2.^a y la 4.^a semana. Cuando usemos antiangiogénicos, entre la 1.^a y 3.^a semana.

En caso de tracción vítreo-macular se procedería a CRV (6-9) con o sin pelaje de MLI (10-12) y TAIV. Si se produce una mejoría estable el paciente pasa a control por su oftalmólogo. Si no mejora sería tratado como un edema macular focal o multifocal sin tracción.

EMCS difuso

Cuando existe un síndrome de tracción vitreoretiniana la indicación terapéutica es la CRV con hialodectomía siendo opcional el pelaje de membrana limitante interna y el uso final de TAIV (13,14). Si se produce una mejoría estable el paciente pasa a control por su oftalmólogo. Si no mejora sería tratado como un edema macular difuso sin tracción.

Si no existe tracción, la indicación es la inyección intravítrea de triamcinolona. Si no fuera posible, se plantea como alternativa los antiangiogénicos intravítreos (15-21) o la corticoterapia subtenoniana (22). Cuando el edema se reduce intentaremos localizar las zonas de fugas más evidentes y actuar sobre ellas con láser. Se plantean dos opciones de fotocoagulación: láser dirigido sobre la zona de pérdida o rejilla modificada. En esta última se usan quemaduras menos intensas (gris suave) y más pequeñas (50 μ) y se trata los microaneurismas de forma directa pero sin intentar conseguir el cambio de coloración de los mismos. Asimismo trata zonas de engrosamiento retiniano y áreas de no perfusión que se crean en relación con el edema. Si se produce una mejoría duradera el paciente pasa a control por su oftalmólogo. Si no mejora se usarán antiangiogénicosxx bien el empleado previamente u otros. Si no responden las opciones terapéuticas son muy reducidas y sólo en casos muy seleccionados se realizará cirugía retinovitrea (24,25) ya que hay estudios que no encuentran mejoría (26).

EMCS de predominio isquémico

Entendemos por EM de predominio isquémico aquel cuya área de no perfusión macular supera el 25%. Ante estos pacientes se propone la inyección intravítrea de triamcinolona. Si no fuera posible, se plantea como alternativa los antiangiogénicos intravítreos. Si existe una mejoría parcial mantenerlo con antiangiogénicos con controles oftálmicos periódicos. Si no mejora y sólo en casos muy seleccionados podría plantearse la CRV.

Edema macular quístico

Ante un edema macular quístico (EMQ) con tracción vitreomacular se propone CRV sin pelaje de membrana limitante interna (MLI) en aquellos casos en que se desconozca el tiempo de evolución o que éste sea superior a 6 meses para evitar el riesgo de producir un agujero macular yatrogénico. En casos de que sea inferior a 6 meses podría realizar-

se el pelaje de MLI ya que el riesgo en estos casos es mucho menor.

En los pacientes afectos de EMQ en los que no exista evidencia de tracción lo más indicado es la TAIV seguido de forma opcional de antiangiogénicos y/o rejilla modificada (27).

BIBLIOGRAFÍA

1. Vergader Tarradella J. Clasificación de la Retinopatía diabética. Retinopatía diabética. Tratado médico quirúrgico. Cap 3: 43-50.
2. Karatas M Ramirez JA, Ophir A Diabetic vitreopapillary traction and macular oedema Eye. 2005 Jun; 19(6): 676-82.
3. Arévalo F, Alfaro V, García RA, Fernández CF. Complicaciones de la vitrectomía en el paciente diabético. Retinopatía diabética. Tratado médico quirúrgico. Cap 34: 445-462.
4. Berrocal MH. Proliferación Fibrovascular Hialoidea Anterior. Retinopatía diabética. Tratado médico quirúrgico. Cap 32: 425-429.
5. Corcóstegui Guraya B. Indicaciones de la vitrectomía en la retinopatía diabética. Retinopatía diabética. Tratado médico quirúrgico. Cap 26: 365-371.
6. Cabrera López F, Cabrera Marrero B, Baeta Bayón L, Jerez Olivera E, Cardona Guerra P. Actualización en el diagnóstico y tratamiento del edema macular diabético. Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología 2005; 16: 69-82.
7. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, et al. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloid traction. Ophthalmology 1992; 99: 753-759.
8. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with taut premacular posterior hyaloid. Am J Ophthalmol. 2000; 130: 178-186.
9. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW, et al. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with thickened and taut posterior hyaloid membrane. Am J Ophthalmol. 1996; 121: 405-413.
10. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, et al. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. Retina 2000; 20: 126-133.
11. Avic R, Karderli B, Avic B, et al. Pars plana vitrectomy and removal of the internal limiting membrane in the treatment of chronic macular edema. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2004; 242: 845-852.

12. Recchia FM, Ruby AJ, Recchia CA. Pars plana vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in the treatment of persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2005; 139: 447-454.
13. David J. Browning, Christina M. Fraser and Michele E. Powers. Comparison of the Magnitude and Time Course of Macular Thinning Induced by Different Interventions for Diabetic Macular Edema: Implications for Sequence of Application. *Ophthalmology*, Volume 113, Issue 10, October 2006: 1713-1719.
14. Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F, ET al. Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2005; 139: 795-801.
15. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113: 1695-1705.
16. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006; 26: 275-278.
17. Friedlander SM, Welch RM. Vanishing disc neovascularization following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1365.
18. Mason JO, Nixon PA, White MF. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 685-688.
19. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006 Dec; 142 (6): 961-9. Epub 2006 Aug 2.
20. Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006; 113: 1706-1712.
21. The Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized, double-masked, trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 1747-1757.
22. Thomas E, Wang J, Ege E, et al. Intravitreal tiamcinolone acetonide concentration after subtenon injection. *American Journal of ophthalmology* Nov 2006: 860-861.
23. Haritoglou C, Neubauer A, Wolf A et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006 Nov-Dec; 26 (9): 999-1005.
24. Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1996; 122: 258-260.
25. Otani T, Kishi S. A controlled study of vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2002; 134: 214-219.
26. Figueroa MS, Contreras I, Noval S. Resultados y complicaciones de la vitrectomía via pars plana en el edema macular diabético difuso no traccional. XI Congreso de la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Madrid 17 Feb 2007: 68.
27. Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema.