

Estrategias de tratamiento para el edema macular diabético

Treatment strategies for diabetic macular edema

Ceija Molina Cisneros^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6325-5815>

Beatriz Alejandra Cárdenas Aguilar² <https://orcid.org/0000-0002-7517-5898>

¹Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

²Instituto Mexicano del Seguro Social, UMAA/UMF 75. Morelia, Michoacán, México.

*Autor para la correspondencia: ceijamc@infomed.sld.cu

RESUMEN

Se hace una revisión bibliográfica acerca del tratamiento que se utiliza en el edema macular clínicamente significativo. Esta es la primera causa de mala visión en los pacientes con diabetes mellitus. Entre las líneas de tratamiento tenemos los antiangiogénicos con sus variantes, los esteroides y la cirugía por medio de la vitrectomía pars plana con pelado de la membrana limitante interna. No existe hasta el momento el tratamiento ideal. La tomografía de coherencia óptica ayuda a predecir la visión final.

Palabras clave: Edema macular diabético clínicamente significativo; opciones de tratamiento; Tomografía de coherencia óptica.

ABSTRACT

Treatment of clinically significant diabetic macular edema is the topic of our review. This condition is the first cause of vision loss in diabetic patients. Treatment options include anti-VEGF drugs, steroids and surgery (vitrectomy with internal limiting membrane peeling). There is no an ideal treatment at present. Optic coherence tomography is a useful tool to predict final vision in these patients.

Key Words: Clinically significant diabetic macular edema; treatment options; Optic coherence tomography.

Recibido: 29/11/2019

Aceptado: 28/01/2020

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica compleja, ocasionada por un trastorno en la producción de insulina (DM-Tipo I) o por un defecto en la captación celular de la glucosa (DM-T II). En ambos casos se produce un transporte defectuoso de la glucosa a través de la membrana celular con aumento de la concentración de esta en sangre y en los tejidos intersticiales, así como disminución de la actividad metabólica intracelular.⁽¹⁾

La DM es la más frecuente de las enfermedades metabólicas serias en humanos. Cursa con una marcada variedad de trastornos metabólicos en carbohidratos, proteínas, lípidos e iones inorgánicos, y a largo plazo presenta alteraciones oculares, renales, neurológicas y hematológicas.⁽¹⁾

La prevalencia de la DM ha ido aumentando por la mayor sobrevida y el cambio en el estilo de vida de la población, por lo que ha llegado incluso a más del 10 % en algunos países. Después de 20 años, el 90 % de los casos de DM tipo I y el 60 % de DM tipo II tendrán alguna forma de retinopatía diabética (RD), y de ellas el 5 % requerirá de tratamiento para evitar una ceguera irreversible.⁽²⁾

La RD es la tercera causa de ceguera irreversible en el mundo, pero la primera en personas de edad productiva (16 a 64 años) en países en vía de desarrollo, lo que genera pérdidas económicas.⁽²⁾ Su prevalencia en adultos mayores de 40 años en los Estado Unidos es del 28,5 % (4,2 millones de personas) y en el mundo es de 34,6 % (93 millones de personas). Se estima que esta cifra en los Estados Unidos ascenderá en el año 2020 a 60 millones de personas.⁽³⁾

Si bien las lesiones de la RD están bien establecidas, hoy se sabe que puede existir defecto en la función neurosensorial de los pacientes con DM antes del comienzo de las lesiones vasculares (formación de microaneurismas y de hemorragias intrarretinales) que son las más precoces en aparecer en el fondo de ojo como manifestación de la RD. El daño microvascular conduce a la no perfusión capilar retiniana, a exudados algodonosos, al incremento del número de hemorragias, a la anormalidad venosa y a la anormalidad microvascular intrarretinal (AMIR). Durante este estadio, aumenta la vasopermeabilidad, que se traduce a un aumento del grosor retinal (edema) y/o exudados que pueden llevar a la

pérdida de la agudeza visual central (AVC). La RD puede pasar a un estadio proliferativo, que es el resultado del cierre de arteriolas y vénulas con proliferación secundaria de nuevos vasos en el disco, en la retina, en el iris y en el trabéculo. Estos nuevos vasos conducen al desprendimiento de retina traccional (DR-T) y al glaucoma neovascular (GNV). La pérdida visual en este estadio puede ser resultado de la isquemia o edema macular, la hemorragia vítrea y el DR-T.⁽³⁾

Se han propuesto numerosas clasificaciones para reflejar la evolución natural de la RD según la severidad de las diversas lesiones observadas en el fondo de ojo. En la actualidad la mejor clasificación para la evaluación clínica y experimental es la versión final de la escala del *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).⁽⁴⁾ Esta se basa en los resultados estadísticos de 5 años de observación del curso natural de la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) en ojos no tratados de 3 771 pacientes, y los resultados de 1 727 pacientes con RDNP severa y proliferativa estudiados en el *Diabetic Retinopathy Study* (DRS). La clasificación de la RD según el ETDRS tiene 13 niveles de severidad creciente, pero a nivel práctico es más apropiado emplear la clasificación modificada en relación con la anterior.

Edema macular

El edema macular (EM) es un cúmulo de fluido en la mácula, proveniente del microaneurisma, de los capilares o del epitelio pigmentado de la retina anormalmente hiperpermeables.^(5,6) El edema macular, según el ETDRS por la versión final modificada, se clasifica en:

- Sin edema macular.
- Con edema macular.
- Con edema macular clínicamente significativo (indicación para la fotocoagulación focal o en rejilla).

La valoración correcta del edema macular es importante para determinar la gravedad de este. Para esto debe considerarse la extensión, la localización y el grosor máximo de la zona retinal engrosada.

El engrosamiento retiniano se debe valorar con examen estereoscópico por biomicroscopia con lámpara de hendidura (con lentes de contacto y no contacto), y/o con fotografías estereoscópica. La exploración clínica permite determinar la localización y medir la extensión de la zona de la retina engrosada de forma bastante exacta; pero la valoración del grosor retinal es más difícil e imprecisa. Por ese motivo, es necesario completar el examen físico con medios diagnósticos como la angiografía fluoresceínica y la tomografía de coherencia óptica (OCT), preferiblemente de dominio espectral.⁽⁶⁾

El diagnóstico del edema macular debe hacerse en el examen clínico, sin tener en cuenta la agudeza visual ni los hallazgos angiográficos. Según el riesgo de pérdida visual moderada, el edema macular se clasifica como:

I. *Edema macular*: Se define por la presencia de:

1. Engrosamiento retinal dentro de 1 DP (distancia pupilar) del centro de la mácula.

- Las áreas de engrosamiento retinal mayor o igual a 1 AP (área de papila) deben situarse a más de 1 DP del centro.
- Las áreas de engrosamiento retinal menor a 1 AP pueden situarse a menos de 1 DP del centro, pero a más de 500 micras de este.

2. Exudados duros dentro de 1 DP del centro de la mácula.

- Los exudados duros situados a 500 micras o menos del centro de la mácula no deben tener engrosamiento retinal.

II. *Edema macular clínicamente significativo*: Es el edema que afecta o amenaza el centro de la mácula y, por consiguiente, la visión. Se divide en tres categorías de severidad decreciente.

1. Engrosamiento retinal a 500 micras o menos del centro de la mácula.

2. Exudados duros con engrosamiento retinal adyacente a 500 micras o menos del centro de la mácula,

3. Zona o zonas de engrosamiento retinal de tamaño igual o mayor a 1 área papilar (AP), cuando al menos una parte de la mismas están dentro de 1 DP del centro de la mácula (clasificación del ETDRS).⁽⁵⁾

La clasificación anterior del edema macular clínicamente significativo (EMCS) sirvió desde entonces como indicaciones para realizar la fotocoagulación focal o en rejilla.

Diferentes tratamientos para el edema macular clínicamente significativo

No existe ningún tratamiento médico con efectividad probada para tratar directamente la RD y son muchos los estudios realizados y en curso para el tratamiento del EMCS. Sin embargo, la única actuación médica con capacidad demostrada para prevenir la incidencia y el desarrollo de la RD y del EMCS es mantener un buen control de la glicemia.⁽¹⁾ Para conseguir dicho objetivo es aconsejable emplear un tratamiento intensivo hasta conseguir unos niveles de glicemia lo más parecido a los sujetos no diabéticos. Sin embargo, el control estricto e intensivo de la glicemia se asocia con un aumento en la frecuencia de complicaciones graves. La normalización metabólica debe realizarse de forma progresiva en pacientes mal controlados durante largo tiempo, especialmente si tienen algún grado de RD.⁽⁵⁾

Otro control importante en estos pacientes es la tensión arterial. La hipertensión acelera la aparición de complicaciones microangiopáticas: nefropatía y retinopatía; y macroangiopáticas: arteriopatía cerebral, periférica, y coronariopatía (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial*). Existe una relación nociva entre la hipertensión arterial y la progresión de la RD, ya que los pacientes hipertensos presentan una hemodinámica intrarretinal alterada que se complica cuando se asocia con la diabetes mellitus. La elevación de la presión sanguínea favorece la alteración de la permeabilidad de la barrera hematorretiniana, que puede hacerse reversible con medicación antihipertensiva.^(7,8)

Existe un tercer elemento a controlar en los pacientes con DM y con riesgo de desarrollar RD y/o EMCS, y es la dislipidemia. En el estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (1983-1993),⁽⁹⁾ realizado en pacientes con DM tipo 1, y en el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (1977-1999)⁽⁹⁾ para pacientes con DM tipo 2, quedó demostrado el efecto negativo de las cifras elevadas de colesterol y de lípidos para las complicaciones retinales en pacientes diabéticos. Por eso es necesario optimizar el tratamiento médico y mejorar el control glicémico si la HbA1c > 58 mmol/mol (> 7,5 %), así como si existe hipertensión sistémica o dislipidemia asociada.

El tratamiento para el edema macular, planteado por el Consejo Oftalmológico Internacional en las guías clínicas para el manejo de la patología ocular del diabético, y actualizada en el año 2017,⁽¹⁰⁾ lo separa por la disponibilidad de recursos según los países, lo que realiza de la siguiente manera:

Países de altos recursos:

- *Edema macular diabético (EMD) sin compromiso central*: Se puede observar la evolución hasta que se observe compromiso central, o considerar el láser focal para los microaneurismas filtrantes, si el engrosamiento está amenazando la fovea. No se aplica ningún tratamiento a las lesiones más cerca de 300 a 500 micras desde el centro de la mácula.

- *Edema macular diabético con compromiso central y buena agudeza visual (mejor que 6/9 o 20/30)*: Existen 3 posibles opciones de tratamiento:

- Un seguimiento cuidadoso con tratamiento anti-VEGF solo para el EMD que está empeorando.
- Inyecciones intravítreas anti-VEGF.
- Fotocoagulación láser con anti-VEGF,⁽⁷⁾ si es necesario.

- *Edema macular diabético con compromiso central y pérdida de visión asociada (6/9 o 20/30 o peor)*: Tratamiento anti-VEGF intravítreo (por ejemplo, con ranibizumab [lucentis] 0,3 o 0,5 mg; bevacizumab [avastin] 1,25 mg, o aflibercept [eylea]) terapia de 2 mg). El tratamiento con aflibercept puede proporcionar los mejores resultados visuales luego de un año, especialmente en ojos con agudeza visual inicial de 6/15 (20/50) o peor. Sin embargo, a los 2 años de tratamiento, los ojos tratados con ranibizumab logran resultados visuales similares a los de aflibercept. Se deben considerar inyecciones mensuales, seguidas de la interrupción y del reinicio del tratamiento basado en la estabilidad visual y en la OCT. Los pacientes deben ser monitorizados casi todos los meses con OCT para considerar la necesidad de tratamiento. Por lo general, el número de inyecciones es de 8-10 en el primer año; 2 o 3 durante el segundo año, 1 a 2 en el tercer año, y 0 a 1 en el cuarto y quinto años de tratamiento. Para los ojos con engrosamiento persistente de la

retina, a pesar de la terapia anti-VEGF, considerar el tratamiento con láser después de 24 semanas. El tratamiento con esteroides intravítreos (triamcinolona, ozurdex, iluvien, retisert) puede también ser considerado, especialmente en ojos pseudofáquicos.

- *Edema macular diabético asociado con RD proliferativa*: Se debe considerar la monoterapia con terapia anti-VEGF intravítrea con reevaluación para determinar la necesidad de fotocoagulación panretiniana (PFC) o continuar con el anti-VEGF, una vez que se resuelva el EMD.

- Si se detecta isquemia macular en la angiografía fluorescínica (AGF), con extensa amputación de capilares perifoveales, hasta ahora ningún tratamiento ha demostrado ser efectivo, por lo cual está contraindicado su tratamiento.
- En el caso de la tracción vitreomacular o la membrana epirretiniana en OCT, puede estar indicada la vitrectomía pars plana (VPP).^(10,11)

Países de recursos bajos/medianos:

En general similar a la anterior. Se prefiere el láser focal si la inyección intravítrea de fármacos anti-VEGF no está disponible o si no es posible realizar seguimientos mensuales. Bevacizumab (avastin) es una alternativa adecuada a ranibizumab (lucentis) o aflibercept (eylea).

Puede aplicarse láser de manera temprana en las áreas de engrosamiento retiniano persistente en ojos que no responden al tratamiento con anti-VEGF.⁽¹⁰⁾

En la actualidad el tratamiento del edema macular diabético es diverso a pesar de haber líneas de protocolos que puedan regirlas. Lo cierto es que el control metabólico y la fotocoagulación han demostrado eficacia en el tratamiento de la RD; sin embargo, en el EMD, que es la principal responsable de la disminución de la agudeza visual, no tiene un manejo definido.⁽¹¹⁾

Cuando estudiamos la fisiopatología del EMD encontramos que están implicadas las citosinas, como factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Estas son responsables

de la angiogénesis y del aumento de la permeabilidad vascular que se encuentra en la RD y en el EMD. Es por eso que se han desarrollado agentes que bloquean los efectos del VEGF en la angiogénesis a nivel ocular, lo que representa la primera línea de tratamiento para el EMD, y se dispone de varias opciones que han demostrado eficacia y seguridad para el manejo de esta patología. Entre los medicamentos se encuentran:

- *Bevacizumab*. Anticuerpo monoclonal murino humanizado producido por la tecnología de ADN a partir de las células ováricas de hámster chino. Este anticuerpo va dirigido contra todas las isoformas biológicamente activas del VEGF. Tiene dos sitios de unión para este factor. Al unirse bloquea los efectos del VEGF y actúa como antiangiogénico.
- *Ranibizumab*. Fragmento Fab del anticuerpo anti-VEGF. Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGF-A que ha sido ampliamente utilizado para tratar el EMD en diferentes estudios multicéntricos aleatorizados.
- *Aflibercept*. Proteína de fusión que bloquea los efectos del VEGF; actúa como un receptor competitivo e inhibe a los factores de crecimiento placentario (PLGF-1 y PLGF-2). La fórmula diseñada para el uso intraocular es una solución isosmótica ultrapurificada.^(7,11,12)

Los esteroides intravítreos (IV) son la segunda línea de tratamiento para el EMD. Son efectivos, pero pueden inducir la catarata y/o la hipertensión ocular. Sin embargo, en pacientes que no responden a varias inyecciones de antiangiogénicos, debe considerarse el uso de corticoides intravítreos, ya que en su patogenia pueden ayudar más los agentes inflamatorios que la excesiva producción de VEGF. En pacientes refractarios a los antiangiogénicos es posible, además, usar alternadamente estas dos modalidades de tratamiento. En pacientes pseudofáquicos, en cambio, los corticoides intravítreos pueden ser empleados como tratamiento de primera o de segunda línea, teniendo en cuenta lo siguientes:

- La inyección de triamcinolona IV tiene muy corta vida media (alrededor de 3 horas), y requiere de inyecciones repetidas.

- El implante IV de dexametasona (Ozurdex®), aprobada como tratamiento para el EMD. Tiene una duración prolongada y es efectiva para reducir el grosor macular. El dispositivo se introduce en el vítreo vía pars plana a través de una aguja calibre 22. Su efecto sobre el edema macular perdura por 4 a 5 meses luego de los cuales debe ser renovado. Después del segundo implante, la incidencia de catarata aumenta significativamente. La presión intraocular se eleva aproximadamente en un tercio de los casos, pero es controlable con terapia tópica en la mayoría de los casos.
- El implante de fluocinolona (Iluvien®) es un dispositivo de liberación muy prolongada (hasta 3 años). El 82 % de los pacientes tratados hicieron catarata y el 34 % hipertensión ocular, mientras el 5 % requirió de cirugía de glaucoma. Se le puede considerar en pacientes previamente tratados con corticoides sin alza significativa de presión intraocular. Su costo es elevado.⁽¹¹⁾
- El implante de fluocinolona (Retisert® de la Bausch & Lomb, Rochester, NY), es un dispositivo de liberación no degradable. Ha sido aprobada por la FDA solo para la uveítis posterior no infecciosa crónica. Está muy relacionada con complicaciones como catarata y glaucoma.⁽¹³⁾

La vitrectomía pars plana (VPP) es la tercera línea de tratamiento para el EMD. Es utilizada cuando existe tracción vitreomacular (TVM) que interesa la fovea y/o cuando hay presencia de membrana epirretinal (MER), comprobado por tomografía de coherencia óptica (OCT).⁽¹⁰⁾ Sin embargo, hace unos años la VPP, con pelado de la membrana limitante interna (MLI) o no, viene tomando cada vez más terreno a pesar de que los resultados no son alentadores en cuanto a la agudeza visual final esperada. Es una opción que se ha extendido a pacientes con EMD refractario al tratamiento habitual, aun sin componente traccional o MER evidente, a pesar de que su rol sigue siendo controversial.⁽¹²⁾

El desprendimiento posterior del vítreo (DPV) se ha asociado con la resolución espontánea del EMD. Teóricamente la VPP, con pelado de la MLI o no, puede mejorar el EMD por múltiples mecanismos. Permite la liberación de adhesión anómala vitreomacular, la eliminación de la carga de factores angiogénicos (VEFG) libres, mejora la difusión de oxígeno a la retina desde la cavidad vítrea^(13,14) y puede aumentar el beneficio de la terapia con inyecciones intravítreas (esteroides).

Ya se conoce que existe una baja incidencia de DPV espontáneo en ojos con EMD, comparados con ojos sin EMD, por la bioquímica de la enfermedad, la cual permite mayor

adhesión del vítreo principalmente en el polo posterior. Por esta razón, algunos autores abogan por la VPP con eliminación de la hialoides posterior con pelado de la MLI o no, como tratamiento del EMD.⁽¹⁴⁾

Valoraciones actuales sobre el edema macular diabético

El estudio DRRCR obtuvo diferentes resultados acerca del uso de la VPP en pacientes con EMD. En aquellos casos con TVM asociado con RD se reportó disminución del grosor macular en muchos de los ojos estudiados, mejoría de la agudeza visual entre el 28 y el 49 % y un empeoramiento de esta entre el 13 y el 31 %. En aquellos pacientes que no presentaban TVM, con presencia de MER o no, los resultados fueron variables. Al final, la mayoría del estudio reportó que no se obtuvo una mejoría significativa de la AV a pesar de la mejoría estructural alcanzada.⁽¹⁵⁾

Simunovic y otros⁽¹⁶⁾ y *Jackson* y otros⁽¹⁷⁾ realizaron de forma independiente una revisión de los resultados de publicaciones y metanálisis sobre la VPP en el EMD, y concluyeron que existía muy poca evidencia que sustentara a la VPP como tratamiento del EMD en ausencia de MER o TVM, y que la vitrectomía parecía ser superior al láser sobre las estructuras de la retina pasados los 6 meses, lo cual no fue probado al año de la terapia.

Sin embargo, a pesar de lo expresado por la literatura, *Ghassemi* y otros⁽¹⁶⁾ estudiaron 12 ojos con EMD asociadas a MER sin tracción y refractarios al tratamiento (2 dosis de bevacizumab y 1 dosis de triamcinolona acetónide). A estos se les realizó VPP + membranectomía + pelado de la MLI. Los resultados obtenidos fueron la reducción del grosor macular sin una mejoría significativa paralela de la AV, muy parecido a lo referido a la literatura hasta el momento. A pesar de estos resultados, la VPP no se descarta del todo como tratamiento para el EMD sin tracción. Sigue siendo una opción para aquellos pacientes con EMD de larga evolución y refractarios al tratamiento. Actualmente se postula que los malos resultados visuales finales de todas las líneas de tratamiento en estos edemas maculares de larga estadía con múltiples terapias responden a que existen daños tisulares a nivel macular.⁽¹⁸⁾ Es por esta razón que un mejor estudio preoperatorio es la tendencia de los últimos años para poder hablar de pronóstico visual. Se conoce que aquellos pacientes que presenten EMD con estructuras no dañadas pueden obtener mejores resultados visuales finales en correspondencia con el grosor macular. El análisis por OCT spectral antes de

proponer un tratamiento comienza a ser un arma poderosa utilizada como factor pronóstico.⁽¹⁸⁾

El *gold standard* en el diagnóstico del EMD sigue siendo el examen del polo posterior con pupila dilatada con lente de contacto y/o aérea. Como ayuda complementaria y para un mejor estudio se encuentran la angiografía fluoroscénica (AF), con la cual podemos detectar los microaneurismas (MA) con DR asociado; las áreas de isquemia (en la mácula es importante para valorar la función); el EMD, relacionado con la fuga vascular; la tomografía de coherencia óptica (OCT),⁽¹⁸⁾ que nos ayuda a tamizar, clasificar, monitorear y evaluar el tratamiento de este; y por último y de reciente utilización, la angio-OCT (AOCT),^(19,20) que si bien es utilizada con mayor frecuencia en enfermedades retinales con causa paquicoroideas, en el glaucoma y en las enfermedades del nervio óptico nos ayuda cuando hay presencia de isquemia macular.

Por medio de la AOCT se puede cuantificar el fluido sanguíneo de la retina interna en pacientes con RDNP y EMD. Al hacer coincidir la AGF en el área macular con las imágenes tomadas con la AOCT, podemos ver los cambios de no perfusión del FAZ con aumento de este o no y es posible cuantificarlo, lo que ayuda a confirmar el diagnóstico. Esta es una prueba no invasiva, útil principalmente para los pacientes que no pueden tolerar los colorantes de fluoresceína o de verde indosianina, pero de difícil interpretación.^(18,19,20,21) No es indispensable ni necesario para el diagnóstico del EMD; solo enriquece su estudio.

La sensibilidad del OCT Dominio Spectral para valorar el grosor retinal es superior al examen estereoscópico con lente y a la retinografía a color. Por medio de diferentes algoritmos, esta prueba no invasiva y fácil de realizar e interpretar tiene la capacidad de brindarnos información del grosor macular y de sus distintas características morfológicas antes y después del tratamiento, la presencia de membrana epirretinal con tracción o no y la organización de las capas de la retina que hoy son considerados como signos de *novo* para predecir agudeza visual final luego del tratamiento empleado. Estos signos descritos por medio del OCT-Spectral son: espacio no reflectivo entre la retina neurosensorial y el EPR, espacio oval o redondo menos reflectivo dentro de la retina neurosensorial (IRC), cambios en la integridad de la línea que forma la unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores (membrana limitante externa), presencia de macroaneurismas (MA), focos de hiperreflectividad (exudados duros), desorganización de las capas de retina interna, presencia o no de MER, anormalidades en la interfase vitreomacular y cambios en el grosor coroideo.⁽¹⁸⁾

Hoy los estudios van encaminados a seleccionar mejor al paciente antes de brindarles cualquier opción de tratamiento. Se conoce que la pobre agudeza visual final mejor corregida de un paciente con EMD luego de múltiples opciones de tratamiento se relacionan con: pobre control glicémico, gran grosor retinal en el área macular, presencia de fluido subretinal, deficiencia de la integridad de la membrana limitante externa, disrupción de la zona elipsoide y desorganización de las capas de la retina interna.⁽¹⁸⁾

Referencias bibliográficas

1. Greene C, Brown D, Wallace J, et al. Comparative accuracy of 3 blood glucose monitoring systems that communicate with an insulin pump. *Endocrine Pract.* 2014;20:1016-21.
2. Barría F, Martínez F. Guía práctica clínica de retinopatía diabética para Latinoamérica. *Iapb.org*; 2011 [acceso: 04/06/2018]. Disponible en: <https://www.iapb.org/wp-content/uploads/Guia-Practica-Clinica-de-Retinopatia-Diabetica-para-Latinoamerica.pdf>
3. Coleman AL. *Diabetic Retinopathy*. Elsevier; 2017.
4. Wilkinson CP, Hinton DR, Wiedeman P, et al. *Diabetic Retinopathy*. *Ryan's Retina*. 2018. p. 3305-93.
5. Price LD, Au S, Chong NV. Optomap ultrawide field imaging identifies additional retinal abnormalities in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:527-31.
6. Talks SJ, Manjunath V, Steel DH, et al. New vessels detected on wide-field imaging compared to two-field and seven field imaging: implications for diabetic retinopathy screening image analysis. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(12):1606-09.
7. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Panretinal photocoagulation vs. intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(20):2137-46.
8. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report: Estimates of diabetes and its burden in the United States*. Atlanta: CDC; 2015.
9. Wilkinson CP, Hinton DR, Srinivasan VRS, Wiedeman P. Telescreening for diabetic retinopathy. *Ryan's Retina*; 2018. p. 3421-39.
10. Consejo Internacional de Oftalmología. *Guías clínicas para el manejo de la patología ocular del diabético*. Consejo Internacional de Oftalmología; 2017.

11. Verdaguer J, Martínez FG, Barria F. Actualización de la Guía clínica de retinopatía diabética para Latinoamérica. Consejo Internacional de Oftalmología; 2016.
12. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Eng J Med.* 2015;372:1193-1203.
13. Tan GS, Cheung N, Simon R, Cheung Wong TY. Diabetic macular edema. *Lanc Diab Endocrinol.* 2017;5(2):143-55.
14. Cohen SR, Gardner WT. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. In: Cohen SR. *Retinal Pharmacotherapeutics.* Karger Publishers; 2016. p. 137-46.
15. Modarres M. Vitrectomy for diabetic macular edema; where are we? *J Curr Ophthalmol.* 2016;28(4):161.
16. Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol.* 2014;49(2):188-95.
17. Jackson TL, Nicod E, Angelis A, Grimaccia F, Pringle E, Kanavos P. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review, meta-analysis, and synthesis of safety literature. *Retina.* 2017;37(5):886-95.
18. Schmidt-Erfurtha U, García-Arumib J, Bandello F, Bergd K, Chakravarthy U, Bianca S. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2017;237:185-222.
19. Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *EE.UU.: Proc Natl Acad Sci.* 2015;112: 2395-402.
20. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:35-44.
21. Musat O, Colta D, Cernat C, Boariut AM, Alexandru L, Raluca Georgescu R, et al. New perspectives in retina imagin-angio OCT. *Rim J Ophthalmol.* 2016;60(2):63-7.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Las dos autoras participaron en la revisión actualizada del tema que se aborda y aprueban la versión final del artículo.