

Intravítrea de bevacizumab vs. bevacizumab y triamcinolona para el edema macular diabético

Intravitreal bevacizumab *versus* bevacizumab and triamcinolone for the diabetic macular edema

Ileana Vila Dopico, Meisy Ramos López, Elsa Luisa Pérez Valenciano, Magdevis Ruiz Miranda, Elianne Pereira Miniet, Carmen María Padilla González

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

RESUMEN

Objetivos: evaluar el uso de la inyección IV de bevacizumab, sola o combinada con triamcinolona, así como sus efectos adversos y la correlación entre la mejor agudeza visual corregida y el grosor macular central.

Métodos: se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo de caso y control a doble ciegas a 90 pacientes en la consulta de Vítreo–Retina del Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", con edema macular diabético no tratados previamente y sin tracción vítrea. Se dividieron al azar en 3 grupos de tratamientos: un grupo control tratado con láser, otro con intravítrea de bevacizumab (1,25 mg en 0,05 mL) y otro con bevacizumab y triamcinolona (1,25 mg en 0,05 mL más 4 mg en 0,1 mL respectivamente). Cada grupo estuvo formado por 30 pacientes, con evolución a las 6, 12, 18, 24, 30 semanas y al año.

Resultados: la mejor agudeza visual corregida al año de tratamiento entre los tres grupos no tuvo significación estadística ($p= 0,099$). En el grupo de láser el 40 % mejoró 2 o más líneas, seguido del grupo de bevacizumab (20 %) y el de bevacizumab y triamcinolona (10 %). Hubo diferencia significativa ($p= 0,001$), en la disminución del grosor macular central entre los grupos al año; el grupo del láser fue el de mayor disminución (60 %). El grupo de intravítrea de bevacizumab y triamcinolona logró los mejores resultados en la disminución del grosor macular central, pero no se mantuvo al año; sin embargo, el efecto del láser logró una disminución del grosor macular más estable.

Conclusión: el tratamiento con fotocoagulación macular para el edema macular diabético es más eficaz al año en la disminución de grosor macular y en la mejor agudeza visual corregida.

Palabras clave: intravítrea de bevacizumab; triamcinolona; edema macular diabético.

ABSTRACT

Objective: to evaluate the use of intravitreal bevacizumab injection alone or combined with triamcinolone as well as the adverse effects and the correlation between the best corrected visual acuity and the central macular thickness.

Methods: prospective, longitudinal and observational double-blinded case control study performed in 90 patients with untreated diabetic macular edema and no vitreous traction in the vitreous-retina service of "Ramón Pando Ferrer" Institute of Ophthalmology of Cuba. They were randomly divided into 3 groups for treatment: a control group treated with laser, another one with intravitreal bevacizumab (1,25 mg in 0,05 mL) and the other with bevacizumab plus triamcinolone (1,25 mg in 0,05 mL plus 4 mg in 0,1 mL, respectively). Each group had 30 patients, with progress evaluated at 6, 12, 16, 24, 30 weeks and one year.

Results: the best corrected visual acuity after a year of treatment did not have statistical significant in any of the three groups ($p= 0,099$). In the laser-treated group, 40 % improved two or more lines in the Snellen chart, followed by bevacizumab group (20 %) and that of bevacizumab plus triamcinolone (10 %). There was significant difference ($p= 0,001$) in the central macular thickness decrease after one year in the three groups, being the laser group the one with highest decrease rate (60 %). The group treated with intravitreal bevacizumab plus triamcinolone achieved the best results in reducing the central macular thickness but this result did not remain after a year. However, the laser treatment showed a more stable reduction of the macular thickness.

Conclusions: macular photocoagulation for the diabetic macular edema is more effective one year after treatment in reducing the macular thickness and achieving the best corrected visual acuity.

Key words: intravitreal bevacizumab; triamcinolone; diabetic macular edema.

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética (RD), como complicación microvascular de la diabetes mellitus (DM), constituye la principal causa de ceguera legal en pacientes entre 25 y 74 años de edad en países desarrollados.¹ El edema macular diabético (EMD) es la causa más común de pérdida visual en pacientes diabéticos tipo II. Con la progresión de la retinopatía se incrementa su desarrollo: 1 % en ojos con RD no proliferativa (RDNP) leve, 15-23 % en RDNP moderada y severa, y 20 al 63 % en retinopatía diabética proliferativa (RDP).²⁻⁴ El estricto control de la glicemia y de la presión arterial reducen y retrasan significativamente la severidad de la RD.^{5,6} La detección temprana de la RD y del EMD para su tratamiento precoz son cruciales para reducir la incapacidad visual en estos pacientes.⁷ Alternativas de tratamiento para el EMD aún están en investigación. La fotocoagulación con láser,⁸⁻¹⁰ los corticosteroides (intravítrea de acetato de triamcinolona),^{11,12} los agentes antiangiogénicos (bevacizumab, Lucentis, Macugen),¹³⁻¹⁵ la cirugía vítrea,¹⁶ o combinadas de estas^{2,10} son los principales pilares del tratamiento.

La fotocoagulación con láser ha demostrado su eficacia a largo plazo en el tratamiento del EMD mediante estudios prospectivos randomizados. El *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)⁸ demostró que la fotocoagulación focal con láser era capaz

de reducir en el 50 % de los pacientes el riesgo de pérdida visual moderada o severa. A pesar de estos buenos resultados obtenidos, menos del 3 % de los pacientes mejoraron la visión, 12 % continúan perdiendo agudeza visual y en el 40 % persistió el edema pasados 12 meses.^{8,9}

Al inicio del año 2000 se expandió el uso de intravítrea de acetato de triamcinolona para reducir el EMD por su efecto antiinflamatorio, lo que inhibe la síntesis de prostaglandina y leucotrieno, decrece la permeabilidad celular y mejora las uniones intercelulares. También mejora la barrera hematorretiniana interna y evita el edema macular.¹⁰

En las últimas décadas se ha demostrado que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés) es la principal citokina responsable del daño de la barrera hematorretiniana con incremento de la permeabilidad vascular, y provoca el edema macular, con la estimulación de las células endoteliales y la formación de neovasos. Existen inhibidores del VEGF (anti VEGF) que están dando resultados en las enfermedades vasculares. Uno de estos es el bevacizumab (Avastin). La *Food and Drug Administration* (FDA) aprueba este anticuerpo humano monoclonal capaz de inhibir todas las isoformas del VEGF para el tratamiento del cáncer de colon. Su inyección intravítrea ha sido bien fundamentada en estudios internacionales por ser efectiva y con pocos efectos adversos locales y sistémicos.^{14,17}

Dado que estos tratamientos tienen ventajas y desventajas, la comunidad científica sigue en la ardua labor investigativa de encontrar cuál es el tratamiento más adecuado. En la actualidad constituye un reto mejorar la calidad visual del paciente con EMD, por lo cual nos sentimos motivados a realizar esta investigación con el objetivo de evaluar al año el uso de la inyección intravítrea de bevacizumab sola o combinada con triamcinolona, así como sus efectos adversos y la correlación entre la mejor agudeza visual corregida (MAVC) y el grosor macular central (GMC).

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo de caso y control a doble ciegas a 130 pacientes en la Consulta de Vitreorretina del Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", con EMD difuso y/o quístico con o sin RDNP no tratados previamente y sin tracción vítrea. Fueron excluidos los pacientes que incumplieron las citas de evaluación, los que empeoraban la retinopatía (RDP) o por complicación sistémica, y quedaron 90 pacientes. De ser bilateral, se seleccionó un ojo al azar. Fueron excluidos los pacientes con otras afecciones: macular, si los medios no permitían buena evaluación y seguimiento, con hipertensión arterial descontrolada o con antecedentes de eventos tromboembólicos.

Los pacientes se evaluaron en un periodo de un año, mediante examen oftalmológico: mejor agudeza visual corregida (cartilla de Snellen), presión intraocular, biomicroscopia, retinografía a color, angiografía fluoresceínica, tomografía de coherencia óptica (OCT) y microperimetría antes y después del tratamiento (semanas 6, 12, 18, 24, 30 y 52). Se dividieron al azar en tres grupos de tratamientos: un grupo control tratado con láser (Grid), otro con intravítrea de bevacizumab (1,25 mg en 0,05 mL) y otro con bevacizumab y triamcinolona (1,25 mg en 0,05 mL más 4 mg en 0,1 mL respectivamente). Cada grupo estuvo formado por 30 pacientes.

Se retrataron cada 6 semanas de la primera intravítrea si el edema macular no tuvo reabsorción completa, y se completaron 3 dosis si era necesario. El grupo control (láser) se retrató después de los 3 meses si el edema persistía y sobre la base de la

angiografía. Se consideró mejoría a la ganancia de una o más líneas de visión y a la disminución de 50 micras o más del grosor macular central (GMC) por OCT con respecto a la inicial. Se realizó análisis estadístico mediante media, desviación estándar, chi cuadrado de homogeneidad, prueba no paramétrica de Kruskal Wallis y cálculo del coeficiente de correlación (R^2). Nivel de confiabilidad del 95 %, $p < 0,05$.

RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes fue de 64 años \pm 8,87. No hubo diferencia significativa en el sexo ($p = 0,754$). La MAVC basal promedio fue de $0,3 \pm 0,21$; el GMC basal promedio fue de 419 ± 189 . La MAVC al año de tratamiento entre los tres grupos no tuvo significación estadística ($p = 0,099$). Pero en el grupo de láser el 40 % mejoró 2 o más líneas, seguido del grupo de bevacizumab (20 %) y el de bevacizumab/triamcinolona (10 %). No obstante, en este último fue en el que menos casos empeoraron (23,3 %), como muestra la tabla 1.

Tabla 1. Cambios al año de la mejor agudeza visual corregida media postratamiento según grupos de estudio

Cambios mejor agudeza visual corregida	Láser No. (%)	Bevacizumab No. (%)	Triamcinolona + bevacizumab No. (%)
Mejoría 2 o más líneas	12 (40)	6 (20)	3 (10)
Mejoría una línea	3 (10)	2 (6,6)	6 (20)
Sin cambios	5 (16,7)	11 (36,7)	14 (46,7)
Empeoraron	10 (33,3)	11 (36,7)	7 (23,3)
Total	30 (100)	30 (100)	30 (100)

$\chi^2 = 7,81$ gl (4).
 $P = 0,099$.

La MAVC promedio mejoró en los tres grupos al año. A la semana 6 el grupo de IVB y el de IVB/IVT tuvieron los mejores resultados, pero disminuyó con el tiempo; mientras que en el grupo de láser fue más lenta la mejoría, pero más estable y mayor (Fig. 1).

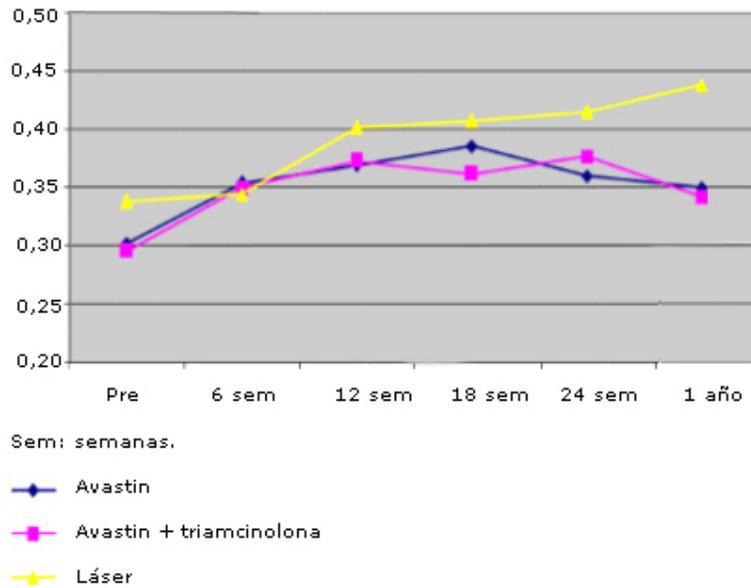


Fig. 1. Cambios de la mejor agudeza visual corregida media según grupos de estudio y el tiempo de seguimiento.

Hubo diferencia significativa ($p= 0,001$) en la disminución del GMC entre los grupos al año. El grupo del láser fue el de mayor disminución (60 %). Como muestra la tabla 2, este resultado coincidió con la mejoría encontrada en la MAVC. Por otra parte, en el grupo de IVB fue en el que más aumentó (56,7 %).

Tabla 2. Cambios al año en el grosor macular central media postratamiento según grupos de estudio

Cambios en el grosor macular central	Láser No. (%)	Bevacizumab No. (%)	Triamcinolona y bevacizumab No. (%)
Sin cambio o $\leq 50 \mu\text{m}$	9 (30)	7 (23,3)	10 (34,6)
Disminución $> 50 \mu\text{m}$	18 (60)	6 (20)	7 (23,2)
Aumento	3 (10)	17 (56,7)	13 (42,2)
Total	30 (100)	30 (100)	30 (100)

$\chi^2= 18,57$ gl (4).
 $P= 0,001$.

El GMC promedió disminución con los tres tratamientos. Entre las 6 a 12 semanas el grupo de IVB/IVT logró los mejores resultados, pero no se mantuvo al año; sin embargo, el efecto del láser logró una disminución del GMC más estable; no así en las primeras semanas (Fig. 2).

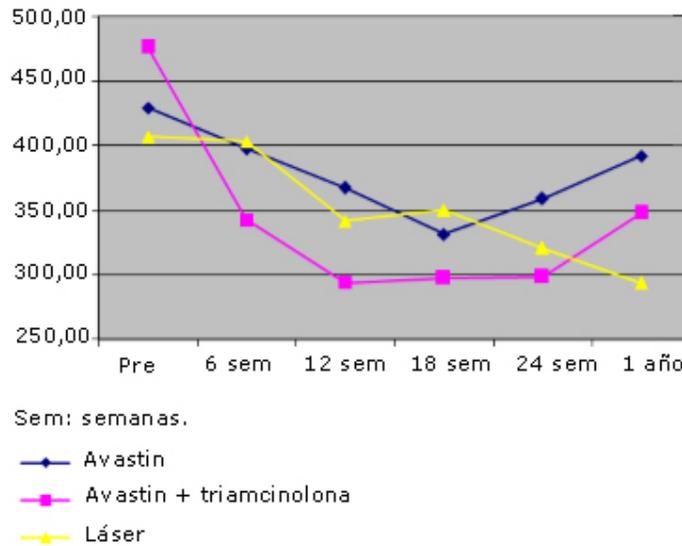


Fig. 2. Cambios del grosor macular central media según grupos de estudio y tiempo de seguimiento.

Aunque el coeficiente de correlación entre la MAVC y el GMC ($R^2= 0,0776$) fue bajo, observamos cierta tendencia a incrementarse la agudeza visual en todos los grupos de estudio a medida que disminuye el grosor macular (Fig. 3). Hubo pocos efectos adversos. Ninguno con el uso del láser. En el grupo de bevacizumab IV el 10 % (3 pacientes) presentó hemorragia subconjuntival, y con la IVB/IVT el 10 % (3 pacientes) presentó hipertensión ocular transitoria. No hubo casos con endoftalmitis ni desprendimiento de retina.

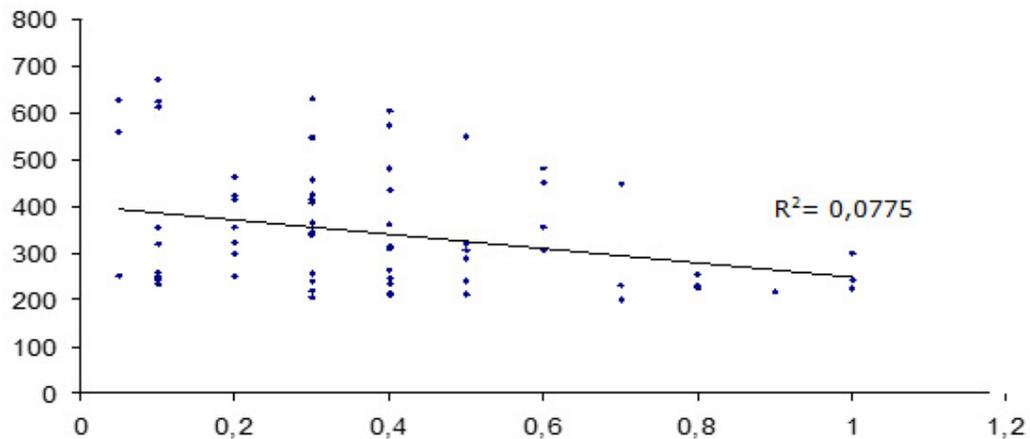


Fig. 3. Coeficiente de correlación entre la mayor agudeza visual corregida y el grosor macular central.

DISCUSIÓN

La patogenia de la RD se considera un proceso multifactorial e incluye una cascada de complejos procesos bioquímicos aún en estudio.^{2,10} Desde 1985, con el estudio

multicéntrico ETDRS,⁸ la fotocoagulación focal/grid ha sido uno de los pilares principales en el tratamiento del EMD. a pesar de eso, hay un número de pacientes que no responden. En este estudio obtuvimos los mejores resultados con la fotocoagulación focal/grid en cuanto a la mejoría de la MAVC y del grosor macular central al año, a pesar de resultar más tardía que con el bevacizumab y la bevacizumab/triamcinolona, que su mejoría fue más rápida (6 y 12 semanas); pero esta no se mantuvo al año, lo que coincide con estudios publicados.^{12,18}

El estudio multicéntrico publicado por *Diabetic Retinopathy Clinical Research (DRCR.net)*¹² con seguimiento por 3 años sobre la fotocoagulación con láser focal/grid *versus* intravítrea de triamcinolona (1 mg y 4 mg), arrojó que a los 4 meses el grupo de IVT 4 mg tuvo mejoría significativa en la MAVC; al año no hubo diferencia significativa entre los 3 grupos; pero a los 2 y 3 años el grupo del láser fue el mejor (ganancia de más de 5 letras) así como en la disminución del GMC promedio con menos efectos adversos (catarata y aumento de la presión ocular). En los 3 grupos hubo más pacientes que mejoraron que los que empeoraron.

Martidis y otros publicaron un estudio prospectivo, no comparativo, en pacientes con EMD sin respuesta a la fotocoagulación con láser, a quienes se les inyectó 4 mg de triamcinolona. Los resultados valorados al 1, 3 y 6 meses fueron de una mejoría de la AV media de 2,4; 2,4 y 1,3 líneas de Snellen, y una disminución del engrosamiento retiniano medido por OCT del 55, 57,5 y 38 % respectivamente, por lo que concluye que la IVT es un método terapéutico ante EMD que no responde a la fotocoagulación con láser.¹⁷

H. Faghihi y otros¹⁸ comparan los resultados de tres grupos de tratamiento para el EMD que coinciden con el modelo de estudio nuestro. Los resultados a las 6 semanas mostraron que los tres grupos tuvieron una evolución significativa de la visión, mientras que a las 16 semanas el grupo tratado con bevacizumab tuvo una recaída significativa de $p=0,001$ con respecto al grupo de láser, que se mantuvo estable según visión inicial, y el grupo de bevacizumab-triamcinolona mejoró la visión inicial. Sin embargo, *Soheilian* y otros¹⁹ compararon estos tres grupos con resultados favorables para el de bevacizumab.

El estudio multicéntrico de *Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES)*²⁰ analizó 139 ojos con EMD de 11 hospitales, que recibieron al menos una inyección de bevacizumab (1,25 o 2,5 mg) con seguimiento de 24 meses. Encontraron que el 44,6 % permaneció estable, 51,8 % mejoró 2 o más líneas del patrón del ETDRS y 3,6 % empeoró 2 o más líneas, con mejoría comprobada por OCT. El estudio BOLT dirigido por los ingleses sobre el manejo del EMD con bevacizumab cada 6 semanas *versus* láser fotocoagulación cada 4 meses por 12 meses en 80 pacientes arrojó una ganancia de al menos 8 letras como promedio en la cartilla del ETDRS y disminución del GMC por OCT en el grupo de bevacizumab con respecto al grupo del láser, que mostró una pérdida promedio de 0,5 letras.²¹ La triamcinolona y el bevacizumab intravítrea son terapéuticas efectivas en muchos pacientes para el EMD. Sin embargo, su efecto no es duradero, por lo que se precisan reinyecciones para mantener la mejoría de la AV y del engrosamiento retiniano, lo que aumenta el riesgo de complicaciones.¹⁰

En nuestro estudio el hecho de que el grupo de IVB/IVT lograra una mayor disminución del GMC, entre las 6 a 12 semanas, lo interpretamos por la acción conjunta de dos medicamentos que actúan sobre posibles causas que intervienen en la fisiopatología del edema macular (antiinflamatoria-triamcinolona y antiFGVE-bevacizumab),^{10,14,17} aunque su efecto no fue duradero. A pesar de que obtuvimos un coeficiente de correlación entre la MAVC y el GMC ($R^2=0,0776$) bajo, observamos cierta tendencia a que, al disminuir el GMC, se incrementara la agudeza visual en

todos los grupos de estudio. Esta es una compleja relación multifactorial, que aún no está completamente explicada.^{22,23}

En el año 2007 el *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*²² publicó la modesta correlación encontrada entre el GMC medido por OCT y la agudeza visual antes y después del tratamiento con láser macular en pacientes con EMD. Sin embargo, observaron un amplio rango de agudeza visual para distintos grados de edema macular y paradójicamente un incremento del GMC con incremento de la agudeza visual y, a su vez, disminución del GMC con disminución de la agudeza visual en algunos casos, lo que coincidió en nuestro estudio.

Hay que tener presente que, además de la presencia del edema macular, existen otros importantes factores estructurales y de control metabólico que pueden determinar una pobre agudeza visual, o escasa mejoría, como es la presencia de la isquemia macular, cronicidad del edema, así como la existencia de gruesos exudados duros con disrupción de la arquitectura retiniana y directamente de los fotorreceptores, lo cual explica esa baja correlación.^{24,25}

El aumento de la presión intraocular por el uso IV de la triamcinolona se reporta con frecuencia en la literatura.^{11,12} La baja incidencia de endoftalmitis siguiendo los procedimientos estandarizados para la inyección intravítrea de triamcinolona y de bevacizumab, así como la baja incidencia de desprendimiento de retina después de estos procedimientos, es motivo de numerosas publicaciones.^{20,26,27} El tratamiento con fotocoagulación macular para el EMD resultó, al año, mejor en la disminución del grosor macular central y en la mejoría de la agudeza visual corregida sin efectos adversos. El uso de bevacizumab combinado con triamcinolona logra un efecto más rápido en la disminución del GMC y en la mejoría de la MAVC que el láser, pero este efecto no es duradero. Existe baja correlación entre mejor agudeza visual corregida y grosor macular central.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pereira E. Retinopatía Diabética. Nuevas perspectivas en Oftalmología. Madrid: Glosa; 2005.
2. Zur D, Loewenstein A. Combination therapy for diabetic macular edema. *J Ophthalmol*. 2012;10:1131-55.
3. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):520-6.
4. Klein R, Klein BE, Moss SE, Crickshanks KJ. The WESDR XVII. The 14 year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factor in type 1 diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 2001;105:1801-15.
5. 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;329:977-86.
6. Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). 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.

7. Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman M. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-77.
8. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report n° 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-1806.
9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991;98:766-85.
10. Murphy R. Therapeutic Triangulation: the treatment Revolution. *Ret phys*. 2012;54-5.
11. Florian K. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persist after laser treatment. *Ophthalmology*. 2004;111:2044.
12. Edwards AR, Beck RW. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;127(3):245-2.
13. 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(10):1747-57.
14. Arévalo JF, Sánchez JG, Lasave AF, Wu L, Maia M, Bonafonte S, Saravia M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic retinopathy: The 2010 GLADAOF lecture. *J Ophthalmol*. 2011;10.
15. Nguyen QD, Brown DM, Marcos DM. Ranibizumab for diabetic macular edema: result from 2 phase III Randomized trial: RISE and RISE. *Ophthalmology*. 2012;11:543-53.
16. Patel AK, Gentile R. Surgical Treatment of Diabetic Macular Edema. *Ret Phys*. 2013;10:16-23.
17. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002;109:920-7.
18. Faghihi H, Roohipour R. Avastin *versus* combined Avastin and triamcinolone *versus* MPC in DME. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(6):941-8.
19. Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone *versus* macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina*. 2007;27:1187-95.
20. Arévalo JF, Sánchez LW. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American collaborative retina study group 24 months: (PACORES). *Ophthalmology*. 2009;116:1488-97.
21. Michaelides A, Kaines RD. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT Study). 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010;117:1078-86.

22. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW. The Relationship between OCT-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(3):525-36.
23. Alasil T, Keane PA, Updike JF, Dustin L. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(12):2379-86.
25. Aiello LP, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Davis MD, Ferris F, et al. Factors associated with improvement and worsening of visual acuity 2 years after focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(5):946-53.
26. Diabetic retinopathy clinical research network. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1860-7.
27. Bhavsar AR, Ip MS, Glassman AR. The risk of endophthalmitis following intravitreal triamcinolone injection in the DRCRnet and SCORE clinical trials. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(3):454-6.

Recibido: 15 de marzo de 2015.

Aprobado: 11 de diciembre de 2015.

Ileana Vila Dopico. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: ivila@infomed.sld.cu