



# Cambios en la agudeza visual en pacientes con edema macular por retinopatía diabética posterior a terapia antiangiogénica


## Visual acuity development after anti-vegf therapy in diabetic macular edema

Carneado Trejo, Regina; Castañeda Ruiz Esparza, Blanca Briseida; Díaz-Rubio, José Luis; Barba Gallardo, Luis Fernando

 **Regina Carneado Trejo**  
reginacarneadot@hotmail.com  
Patronato de Banco de Ojos y Tejidos Aguascalientes,  
México

 **Blanca Briseida Castañeda Ruiz Esparza**  
briss.cruize@gmail.com  
Patronato de Banco de Ojos y Tejidos Aguascalientes,  
México

 **José Luis Díaz-Rubio**  
joseluisdiazrubio@yahoo.com  
Patronato de Banco de Ojos y Tejidos Aguascalientes,  
México

 **Luis Fernando Barba Gallardo**  
fernando.barba@edu.uaa.mx  
UAA, México

**Lux Médica**  
Universidad Autónoma de Aguascalientes, México  
ISSN: 2007-1655  
Periodicidad: Cuatrimestral  
vol. 19, núm. 56, 2024  
mcterron@correo.uaa.mx

Recepción: 23 Agosto 2023  
Aprobación: 13 Septiembre 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ame/journal/486/4864830001/>

**Resumen:** Introducción: El edema macular por retinopatía diabética es la causa más frecuente de disminución de la agudeza visual en diabéticos. La terapia más utilizada en esta patología es la terapia antiangiogénica. **Objetivo:** Identificar los cambios en la agudeza visual en pacientes con edema macular por retinopatía diabética posterior a la terapia antiangiogénica. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, analítico-relacional, retrospectivo de casos, no aleatorizado, muestreo por conveniencia en una población de pacientes con edema macular por retinopatía diabética, se revisó un total de 304 expedientes, de los que se seleccionaron por ciego sencillo y por dos investigadores diferentes un total de 189 expedientes, incluyendo sólo aquellos que tuvieran ambas aprobaciones de acuerdo con los parámetros de inclusión durante el periodo de enero 2022 a noviembre 2022. **Resultados:** 26 hombres y 19 mujeres, 60 ojos considerados (29 derechos y 31 izquierdos) que presentan edema macular por retinopatía diabética en tratamiento con terapia antiangiogénica con Aflibercept. Se encontró que a menor espesor macular la agudeza visual mejora ( $r=0.73$ ), ( $p<0.001$ ). La agudeza visual cambia en promedio de la línea base de 0.16 a un resultado final de 0.36, lo que indica una mejoría un promedio de 30% en la agudeza visual final. **Conclusión:** La inyección intravitrea con Aflibercept como tratamiento para el edema macular por retinopatía diabética muestra una mejoría en un promedio de la agudeza visual al disminuir el grosor macular.

**Palabras clave:** Retinopatía diabética, Edema macular, *Diabetes Mellitus*.

**Abstract:** Introduction: Diabetic macular edema is the most frequent cause of decreased visual acuity in diabetics. The therapy most used in this pathology is antiangiogenic therapy. **Objective:** Identify visual acuity modification in patients with macular edema due to diabetic retinopathy after antiangiogenic therapy. **Material and methods:** An observational, retrospective, non-randomized case study was carried out, convenience sampling, in a population of patients with macular edema due to diabetic retinopathy, a total of 304 medical charts were reviewed, by single blind and two different researchers. A total of 189 files were selected, including only those that had all the approvals according to

the inclusion parameters during the period from January 2022 to November 2022. **Results:** 26 men and 19 women, 60 eyes considered (29 right and 31 left) presenting macular edema due to diabetic retinopathy under treatment with antiangiogenic therapy with Aflibercept, it was found that the lower macular thickness is, the better visual acuity ( $r=0.73$ ), ( $p<0.001$ ). Visual acuity changes went, on average, from 0.16 baseline to a result of 0.36, indicating that there is in average a 30% improvement in final visual acuity. **Conclusion:** Intravitreal injection with Aflibercept as a treatment for macular edema due to diabetic retinopathy shows an improvement in visual acuity by reducing macular thickness.

**Keywords:** Diabetic Retinopathy, Macular Edema, Diabetes Mellitus.

## Introducción

La diabetes *mellitus* (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambos. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño a largo plazo: disfunción e insuficiencia de diferentes órganos, especialmente de los ojos, riñones, nervios, corazón y los vasos sanguíneos<sup>1</sup>.

Al respecto, la retinopatía diabética (RD) es considerada la causa más frecuente de ceguera en la población activa en países desarrollados. El edema macular diabético es la causa más frecuente que disminuye la agudeza visual en los diabéticos<sup>2</sup>. El inicio y la progresión de la retinopatía diabética son causados por el daño generado secundario a la hiperglucemia que resulta por varios mecanismos en lesión endotelial. Los principales cambios en los vasos de la retina son permeabilidad anormal, oclusión e isquemia subyacente a neovascularización<sup>3</sup>. Las rutas metabólicas, como son la glicosilación, proteína cinasa C y la vía del polirol, causan daño neuronal en la retina, así como daño en su vascularización desde estadios iniciales, incluso antes de desarrollar signos clínicos de daño como los microaneurismas<sup>4</sup>.

Los factores angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-1), son los principales coadyuvantes en el curso del padecimiento para desarrollar RD proliferativa o edema macular diabético. Existe una susceptibilidad genética a los efectos de la hiperglucemia en la retina que puede fluctuar en la población, dando como resultado una variabilidad en las distintas etapas de la enfermedad. Esto explica porqué existen pacientes que desarrollan RD leve a pesar de varios años con hiperglucemia, mientras que en otros se desarrolla retinopatía severa a corto plazo o relativamente con buen control glucémico<sup>5</sup>.

La retinopatía diabética es una de las complicaciones más comunes en diabéticos, siendo un padecimiento crónico y progresivo que tiene una prevalencia de 31.5% en México. Al existir niveles glucémicos elevados constantes es importante que los pacientes cuenten con una revisión oftalmológica al menos cada seis meses debido a la falta de síntomas en el inicio de la enfermedad<sup>6</sup>.

La retinopatía diabética se puede presentar en cualquier tipo de diabetes, sin embargo, todos los sujetos de este estudio presentan diabetes *mellitus* tipo 2.

Los síntomas más comunes en la retinopatía diabética con edema macular o con hemorragia intraretinianas son la baja visual abrupta, visión con manchas flotantes y pérdida de una sección del campo visual. Los factores de riesgo para presentar retinopatía diabética son el tiempo de evolución de la DM, el tipo de diabetes, un deficiente control glucémico, hipertensión arterial descontrolada, hipertrigliceridemia y tabaquismo<sup>7</sup>.

El objetivo terapéutico de la RD es mejorar la función visual de los pacientes y la calidad de vida relacionada con la visión. Existen varios tratamientos, entre ellos el VEGF, que es recomendado por varias guías clínicas como opción de tratamiento de primera línea. Los anti-VEGF se pueden clasificar de la siguiente manera: anticuerpos monoclonales contra VEGF como el bevacizumab intravítreo, fragmentos de anticuerpos contra VEGF como el ranibizumab intravítreo y proteínas de fusión del receptor de VEGF con la región constante de la inmunoglobulina humana como el Aflibercept intravítreo<sup>8</sup>.

Partiendo de lo anterior, en este estudio se pretende analizar a los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 con retinopatía diabética y edema macular, esto con el fin de comprobar la eficacia de la terapia antiangiogénica (TAA) utilizando Aflibercept intravítreo y sus efectos en la agudeza visual.

## Material y métodos

Para esta investigación, se realizó un estudio observacional, retrospectivo de casos, no aleatorizado, muestreo por conveniencia con el que se obtiene una población total de 304 expedientes, de los cuales 189 indican que los pacientes fueron inyectados con antiangiogénico (Aflibercept) durante el periodo de enero 2022 a noviembre 2022 (11 meses). Al analizar los expedientes y de acuerdo con los criterios se concluyó la selección de 45 pacientes que cumplieron con todos los criterios definidos (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo en la selección de expedientes que cumplen los criterios de inclusión

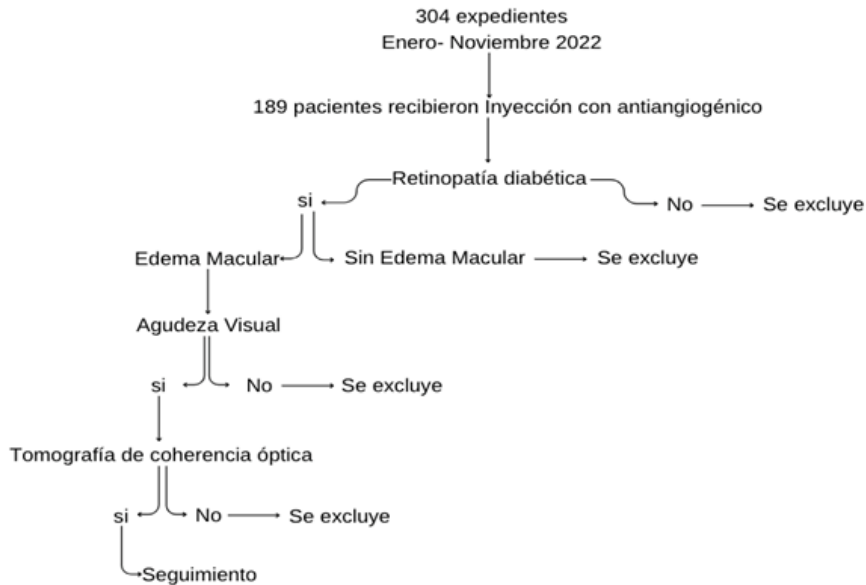


Figura 1

Diagrama de flujo en la selección de expedientes que cumplen los criterios de inclusión

La base de datos se obtuvo de los expedientes clínicos de la consulta oftalmológica en el Patronato de Banco de Ojos y Tejidos Aguascalientes, de lo que resultaron los siguientes parámetros: sexo del paciente, edad, patología sistémica (comorbilidades), patología ocular, tipo de cirugía (FACO, vitrectomía, exéresis de catarata extracapsular), número de inyecciones por ojo, fecha de aplicación de la TAA, AV de lejos inicial y al mes de la aplicación de la terapia, AV final, tomografía de coherencia óptica (OCT) inicial y OCT posterior a la aplicación de la TAA. Se utilizó el programa estadístico Prisma GraphPad Ver. 2.1 y los criterios de inclusión, donde se consideraron pacientes atendidos en esta institución, cualquier sexo, pacientes con DM tipo 2, pacientes con diagnóstico de edema macular por RD, pacientes que recibieron TAA. Se excluyeron a los pacientes que no presentaron edema macular por retinopatía diabética, mismos que previamente fueron sometidos a cirugía de facoemulsificación con colocación de lente intraocular más vitrectomía un mes después de la inyección y aquellos pacientes que no presentaba agudeza visual (AV) posteriores a la TAA.

## Resultados

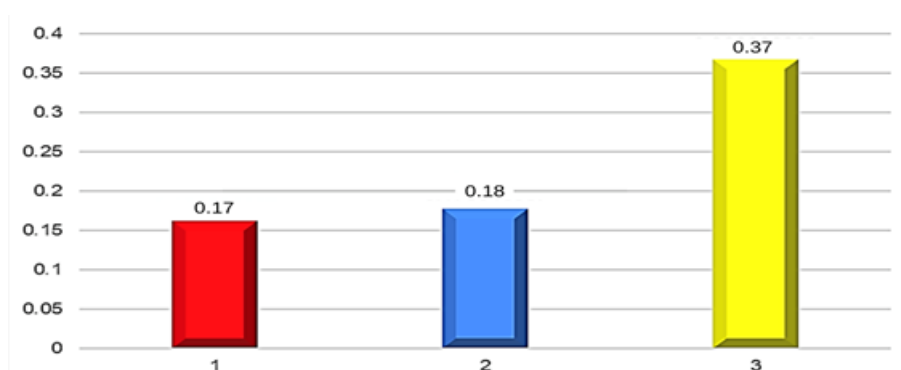
Se obtuvo un total de 45 pacientes, 26 hombres (57.77%) y 19 mujeres (42.22%), de los cuales 58.33% con 60 años edad y 41.67% con 64 años edad, siendo 60 ojos considerados, 29 derechos y 31 izquierdos. En patología sistémica 38 (84.44%) con hipertensión arterial sistémica, 2 (4.44%) con hipotiroidismo, solamente 1 (2.22%) con artritis reumatoide, 2 (4.44%) con enfermedad renal crónica, 1 (2.22%) con osteoartritis, 1 (2.22%) con lupus eritematoso sistémico. En relación con la patología ocular, se tomó en cuenta a 38 (63.33%) pacientes sin otra patologías ocular, 3 (5.00%) con glaucoma, 1 (1.67%) con queratocono, 4 (6.67%) con degeneración macular relacionada con la edad, 5 (8.33%) con obstrucción de la vena central de la retina, 6 (10.00%) con hemorragia vítrea,

1 (1.67%) con hemorragia vítrea y desprendimiento de retina, 1 (1.67%) con degeneración macular relacionada con la edad más glaucoma y 1 (1.67%) con membrana epirretiniana. Un total de 24 (40.00%) cristalinos pseudofacos, 23 (38.33%) cristalinos con catarata y 13 (21.67%) cristalinos transparentes. Un total de 37 sujetos sin cirugía previa (61.67%), 16 con facoemulsificación previa (26.67%) y 7 con facovitrectomía previa (11.67%). Los sujetos que recibieron panfotocoagulación previa a la terapia antiangiogénica fueron 24 (40.44%) y los que no recibieron fueron 36 (60.00%). Un total de 18 pacientes (30.00%) recibió una sola dosis de antiangiogénico, 19 recibieron dos dosis (31.67%), 19 recibieron tres dosis (31.67%) y sólo 4 pacientes (6.67%) recibieron cuatro dosis.

El tiempo promedio de aplicación entre la primera inyección de antiangiogénico a la segunda inyección fue de 34 días, el promedio entre la segunda y la tercera aplicación fue de 33 días, y entre la tercera y cuarta inyección fue de 27 días.

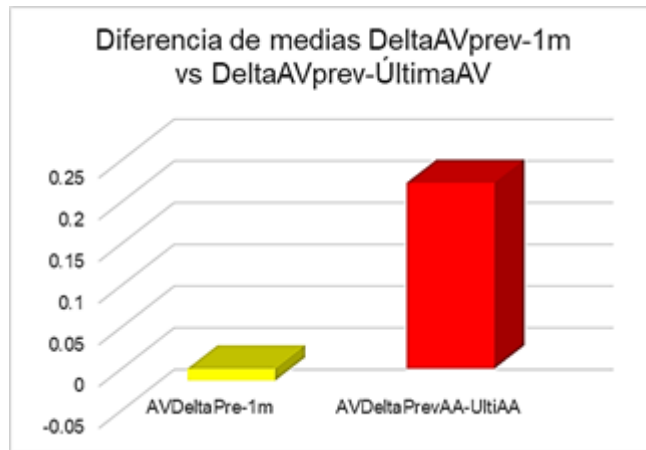
El promedio de la AV previa a la aplicación de la TAA fue 0.16, ( $P < 0.01$ ) al mes posterior de la aplicación de la terapia AV se incrementa (0.1), es decir (0.16), en 34 días transcurridos posteriores al tratamiento con la segunda aplicación del antiangiogénico, no se observaron cambios en la AV, sin embargo, 30 días posteriores a la aplicación de la tercera aplicación el valor final fue de 0.36, lo que indica que la agudeza visual mejora y con esto se da una posible disminución del edema macular (Gráfica 1).

Gráfica 1. Promedio de agudeza visual previa, (1) mes posterior, (2) última agudeza visual posterior a (3) un mes con tratamiento



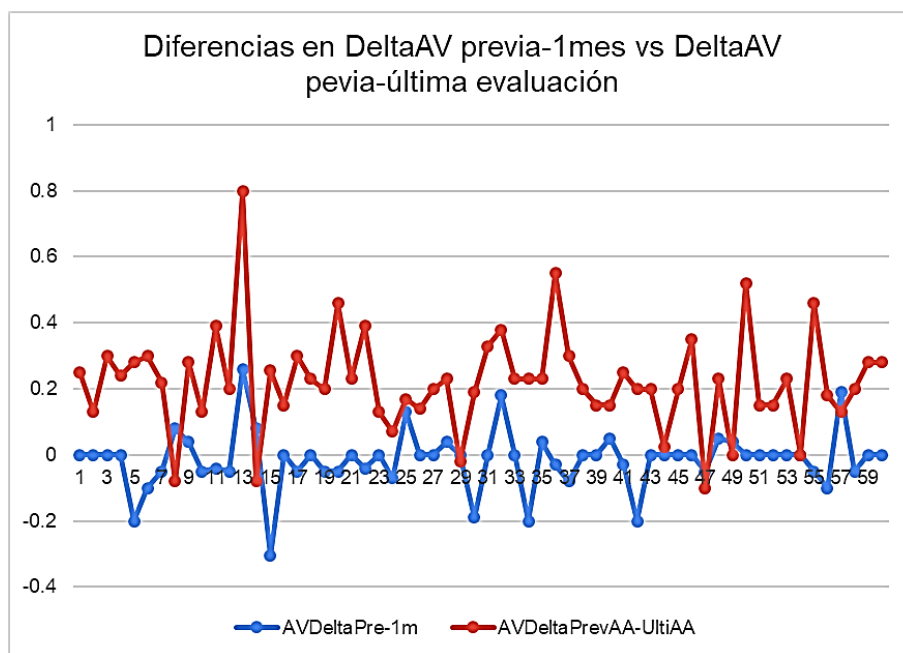
Se realizó una prueba media de tendencia central, T student para diferencia de medias, considerando la agudeza visual inicial, la cual fue tomada previamente al tratamiento, con un valor de -0.05 *versus* la última agudeza visual que obtuvo un valor final de 0.25 (Gráfica 2).

Gráfica 2. Diferencia de medias de agudeza visual 1 mes previo a tratamiento *vs* última agudeza visual



Se compara la agudeza visual el primer mes posterior al inicio de la terapia antiangiogénica con la agudeza visual final (Gráfica 3). Se observa una mejoría acercándose a 1.

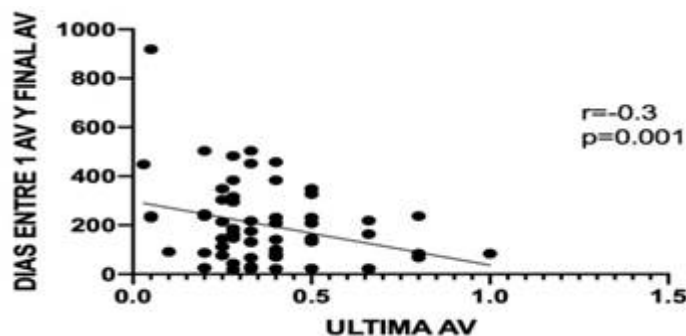
Gráfica 3. Diferencia en agudeza visual al mes del tratamiento *vs* última agudeza visual tomada al término del tratamiento



### Análisis

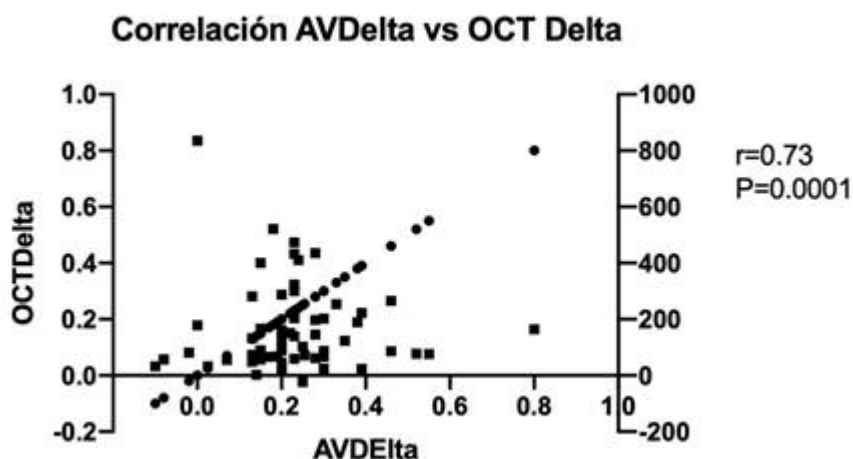
En un análisis de correlación para interpretar el efecto en la AV respecto a su mejoría en el tiempo, podemos observar que hay una correlación de moderada a débil ( $r=-0,3$ ), ( $P<0.001$ ) entre los días que transcurren con respecto al efecto de mejora, en donde algunos pacientes tienen una mayor mejoría que otros, por lo que, aunque la AV mejora con el tiempo, el efecto no es el mismo en todos los sujetos que se analizaron en este estudio (Gráfica 4).

Gráfica 4. Días de la primera agudeza visual *versus* última agudeza visual. Correlación de Pearson



Con respecto al espesor de la mácula, se realizó una diferencia entre el grosor macular registrado en la OCT previa a la primera aplicación de la TAA y al final de la última inyección junto con la toma de AV. Se encontró que a mayor cambio de espesor de acuerdo al OCT, es decir al disminuirse el espesor macular, la agudeza visual mejora, de acuerdo con la prueba de correlación  $r$  de Pearson donde se evalúa la AVDelta y el OCTDelta ( $p=0.0001$ ), tal como se muestra en la gráfica 5. Se encontró que mientras más disminuye el espesor de la mácula, la AV mejora ( $r=0.73$ ), ( $p<0.001$ ) (Gráfica 5).

Gráfica 5. Correlación AVDelta vs OCT delta



## Discusión

Los sujetos de estudio recibieron al menos dos dosis de TAA, en un lapso promedio de 67 días entre la primera y la tercera aplicación, y algunos pacientes recibieron una cuarta aplicación de TAA hasta los 94 días, donde el efecto más relevante de AV fue de 0.36 en un promedio de 67 días. Partiendo de lo anterior, el edema macular diabético representa la primera causa de pérdida visual en los pacientes con diabetes *mellitus*<sup>9</sup>. Sus principales hallazgos son los siguientes: la RD severa es muy rara en los cinco primeros años tras el diagnóstico, el riesgo de progresión de la RD a una forma severa aumenta con la duración de la enfermedad<sup>10</sup>, y, como mencionamos anteriormente, las primeras etapas de la enfermedad son asintomáticas, lo que perjudica y retrasa tanto el diagnóstico como el tratamiento.

En el año 2016 la DM2 fue declarada emergencia epidemiológica nacional en México. En la Encuesta Nacional de Salud en México (ENSANUT) de 2016 la prevalencia total calculada de la diabetes en adultos mexicanos fue de 13.7%<sup>12</sup>. Las tasas de mortalidad atribuibles a esta enfermedad se encuentran entre las más altas del mundo.

En nuestro estudio se muestra que el género con mayor índice de edema macular diabético fue el sexo masculino (58.3%) y en mayores de 50 años. Y de acuerdo con el primer consenso nacional de edema macular diabético hay mayor prevalencia en hombres que presentan edema macular diabético después de los 50 años<sup>11</sup>.

En cuanto a la prevalencia en Latinoamérica, México se sitúa entre 3-10%, comparado con otros países como Costa Rica con 2.6 %, Honduras con 12% y Chile con 3.8%<sup>12</sup>, por lo que se encuentra dentro de altos porcentajes de prevalencia; por lo tanto, se entiende la relevancia de su estudio en este proyecto de investigación.

En nuestro estudio se identificó que la media del tiempo de aparición de los síntomas fue parecido al tiempo de inicio del edema macular y de las complicaciones microvasculares en la retina, donde los sujetos tenían de 10 a 15 años con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2, por lo que todos, sin excepción, ya presentaban síntomas de retinopatía diabética; este hallazgo es similar al encontrado por Bravo y colaboradores en el estudio de “Retinopatía diabética y Edema Macular Diabético”<sup>13</sup>, quienes afirman que los primeros 10 a 15 años del inicio de la diabetes suele presentarse asintomática pero ya con cambios microvasculares en la mácula, lo que conlleva que el paciente carezca de atención médica oftalmológica hasta que se encuentre en una etapa moderada/avanzada.

La aplicación de terapia antiangiogénica en los pacientes con edema macular por retinopatía diabética genera un cambio en la agudeza visual. Los pacientes que recibieron más de dos dosis de antiangiogénico presentan mayor cambio positivo en la agudeza visual que aquellos que solamente recibieron una dosis. Nuestros resultados demuestran que la AV cambia en promedio de la línea base de 0.16 a un resultado final de 0.36, lo que indica una mejoría, en un promedio de 30% en la AV, estos resultados coinciden con los referidos por Wells JA y colaboradores<sup>14</sup>.

Los sujetos de nuestro estudio mejoraron en el grosor de la región macular, disminuyendo en promedio 200 micras de espesor, siendo esta la principal causa de mejoría en la AV. Este resultado es coincidente con los resultados encontrados en el estudio de Wells *et al.*, quienes identificaron una disminución a los 90 días de 220 micras de espesor y una mejoría en la AV<sup>15,16,17</sup>.

Pacientes que no recibieron más de dos dosis con antiangiogénico tuvieron que ser descartados de este protocolo debido a que no acudieron a revisión y no se contaba con agudezas visuales.

Un total de 38 pacientes presentan hipertensión arterial sistémica (63.33%), siendo uno de los factores de riesgo que conlleva un peor pronóstico de esta patología ocular. De acuerdo con los Anales del Sistema Sanitario de Navarra, la hipertensión arterial es responsable de la aparición de diferentes lesiones retinianas tales como exudados duros y algodonosos, trombosis, hemorragias en el parénquima retiniano, desprendimiento seroso de retina, edema de papila, por



lo que el pronóstico también se ve afectado en la mayoría de la población debido a esta comorbilidad<sup>3,1718,19, 20,21</sup>.

## Conclusión

El edema macular por retinopatía diabética constituye una de las principales causas de ceguera en México. Gracias a la realización de este estudio podemos identificar y analizar los cambios en la agudeza visual que presentan los pacientes con edema macular. Es así que el efecto encontrado en la agudeza visual en nuestro grupo de estudio demostró que mejoró de 0.16 a 0.36 en un lapso de 34 días al menos dos intervenciones, y de acuerdo con el estudio la dosis puede ser de dos a tres aplicaciones. Se observa que la mayor parte de la población del estudio que presenta edema macular por retinopatía diabética son hombres y que la alta prevalencia de hipertensión arterial sistémica es considerada factor de riesgo. Por lo tanto, se concluye en que es de suma importancia llevar un control metabólico riguroso. Finalmente, recibir terapia antiangiogénica oportunamente conlleva un mejor pronóstico visual para la población con edema macular por retinopatía diabética. Partiendo de lo anterior, es preciso enfatizar en la importancia que tiene acudir al primer nivel de atención para que el paciente pueda ser derivado a revisión oftalmológica. Todo paciente con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 y tipo 2 debe acudir a revisión oftalmológica como mínimo cada seis meses y de manera anual si es indicado por el médico especialista.

## Referencias

1. Genuth S, Alberti KG, Bennett P. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34:S62-9.
2. Muñoz de Escalona-Rojas JE, Quereda-Castañeda A, García-García O. Actualización de la retinopatía diabética para médicos de atención primaria: hacia una mejora de la medicina telemática. *SEMERGEN-Medicina de Familia*. 2016;172-6.
3. Aliseda D, Berástegui L. Retinopatía diabética. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2008;31:23-34.
4. Gangwani RA, Lian JX, McGhee SM, Wong D, Li KK. Diabetic retinopathy screening: global and local perspective. *Hong Kong Med J*. 2016 oct;22(5):486-95. DOI: 10.12809/hkmj164844. Epub 2016 Aug 26.
5. Valea PRV, Jeffrey M Isnera, W Losordob D, F Symesc JFS, M Isner J. Factores de crecimiento para la angiogénesis terapéutica en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp de Card*. 2001 oct; 1210 a 1224.
6. Muñoz de Escalona-Rojas JE, Quereda-Castañeda A, García-García O. Update of diabetic retinopathy for Primary Care physicians: Towards an improvement of telematic medicine. *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 2016.42(3):172-176.
7. Lin KY, Hsih WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*. 2021 aug;12(8):1322-1325.
8. Xian Wang, Xiaoning He, Fang Qi, Jia Liu, Jing Wu. Different anti-vascular endothelial growth factor for patients with diabetic macular edema: A network meta-analysis. 2022 National library of Medicine 13:876386.

9. Andonegui J, Jiménez-Lasanta L. Edema macular diabético. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2008;31:35-44.
10. Tenorio G, Ramírez-Sánchez V. Retinopatía diabética; conceptos actuales. *Rev Méd del Hospital General de México*. 2010;73(3):193-201.
11. Jiménez-Sierra, Cano-Hidalgo, Flores-Peredo. Primer consenso nacional de edema macular diabético. *Rev Mex de Oft*. 2021;95 supl. 1.
12. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, *et al*. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64. DOI: 10.2337/dc11-1909.
13. Bravo JD, Correa A, Bravo A, Bravo R, Villada OA. Retinopatía diabética y edema macular diabético en población de Antioquia. Estudio transversal. 2022;35(2):98-107.
14. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR. Afibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015 mar 26;372(13):1193-203. 2015 Feb 18.
15. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic retinopathy in the context of patients with diabetes. *Ophthalmic Research*. 2019;62(4):211-7.
16. Sánchez Thorin JC, Chica LG, González AL, Bohórquez MC, Lizcano F, Ocampo HH *et al*. Panel de expertos sobre la atención inicial de la retinopatía diabética. *ALAD*. 2018;8(4):175-83.
17. Rodríguez-Guanare M. Edema macular diabético: definición epidemiología, factores de riesgo, patogénesis, diagnóstico y clasificación. *Asociación Latinoamericana de Diabetes* 2015;5:98-105.
18. Virgili G, Curran K, Lucenteforte E, Peto T, Parravano M. Anti - vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema: a network meta - analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 6. Art. No. CD007419.
19. Guillermo E, Arellano Barriga V, Doimeadios Rodríguez E, Luis E, Larrea S, *et al*. Universidad de Ciencias Médicas Holguín CC BY-NC-SA. Tomografía por coherencia óptica macular y retinopatía diabética Macular optical coherence tomography and diabetic retinopathy
20. Recomendaciones E. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA gpc Diagnóstico y Tratamiento de RETINOPATÍA DIABÉTICA.
21. Fernandez-Vigo López JÁ, Fernández Rodríguez MI, Fernández Sabugal JB, Macarro A, Fandiño Fernández JM. Edema macular diabético: aspectos pronósticos y terapéuticos. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 1995